

Aus der I. Medizinischen Klinik
der Universität München
Direktor: Professor Dr. H. Schwieglk

CHROMAFFINE TUMOREN UND GRAVIDITÄT

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Katharina Sneum
aus München

1976

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555616_0054

Aus der I. Medizinischen Klinik
der Universität München
Direktor: Professor Dr. H. Schwiegk

CHROMAFFINE TUMOREN UND GRAVIDITÄT

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Katharina Sneum
aus München

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München

Berichterstatter:

Priv.Doiz. Dr. L. RAITH

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. H. SCHWIEGK

Dekan:

Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung:

22. November 1977



CHROMAFFINE
TUMOREN
UND
GRAVIDITÄT

I N H A L T

	Seite
A. FRAGESTELLUNG	1
B. PHYSIOLOGISCHE UND PATHOPHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN	
1. Lage des chromaffinen Gewebes, Biosynthese und Abbau der Catecholamine	2
2. Wirkungen der Nebennierenmarkhormone	3
3. Symptomatik bei erhöhter Sekretion von Nebennierenmarkhormonen	5
4. Diagnostik bei Verdacht auf Tumor des chromaffinen Gewebes	6
5. Funktion des chromaffinen Gewebes in der normalen Schwangerschaft	9
6. Wirkung der Catecholamine auf den graviden Uterus	10
7. Wirkung von alpha- und beta-Rezeptorenblockern auf den graviden Uterus	11
8. Materno-fetale Wechselwirkung	12
C. CHROMAFFINE TUMOREN UND GRAVIDITÄT	
1. Material	13
2. Altersverteilung und Fertilität	14
3. Parität	14
4. Symptomatik bei Schwangeren mit Phäochromocytom	15
5. Koinzidenz von Neurofibromatosis Recklinghausen bei graviden Frauen mit Phäochromocytom	20
6. Differentialdiagnose	20

7. Ergebnisse der Funktionsteste	22
8. Ergebnisse der biochemischen Tests	22
9. Ergebnisse der Lokalisationsdiagnostik	23
10. Lokalisation des Tumors und Malignität	24
11. Therapie	25
12. Prognose	35
13. Schwangerschaftsverlauf	37
14. Geburtsverlauf	38
15. Fetale Entwicklung	40
a) postnatale und intrauterine Mortalität	40
b) Placenta	41
c) Missbildungen und Schädigungen	44
16. Phäochromocytom als Indikation zur Interruptio	45
 D. KASUISTIK	 49
 E. ZUSAMMENFASSUNG	 52
 F. LITERATURVERZEICHNIS	 55
 G. LEBENS LAUF	 69

A. FRAGESTELLUNG

Ein Tumor des chromaffinen Gewebes wurde bisher sehr selten während oder unmittelbar nach einer Schwangerschaft diagnostiziert. Auch in den Handbüchern der Endokrinologie sowie der Gynäkologie und Geburtshilfe finden sich nur spärliche Angaben über die Koinzidenz von Phäochromocytom und Gravidität; ebenso wird in den Fachzeitschriften meist nur über Einzelfälle oder ein sehr kleines Patientengut berichtet.

Anhand einer eigenen Beobachtung und der in der Literatur beschriebenen Fälle sollen deshalb folgende Fragen geklärt werden:

1. Welchen Einfluß hat die Schwangerschaft auf die Symptomatik bei Frauen mit einem Tumor des chromaffinen Gewebes?
2. Ändert sich durch die endokrine Erkrankung der Schwangerschaftsverlauf?
3. Welches Risiko besteht für die Mutter?
4. Welches Risiko besteht für das Kind?
5. Welche Risiken beinhalten die diagnostischen Maßnahmen zur Abklärung der Funktion des adreno-sympathischen Systems für Mutter und Kind?
6. Welche Therapie ist für Mutter und Kind optimal?
7. Ist eine Überfunktion des chromaffinen Gewebes eine Indikation zur Interruptio?

B. PHYSIOLOGISCHE UND PATHOPHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN

1. Lage des chromaffinen Gewebes, Biosynthese und Abbau der Katecholamine.

Chromaffine Zellen finden sich beim Erwachsenen im Nebennierenmark sowie in den Paraganglien entlang der Aorta und vereinzelt auch in der Milz, im Retroperitoneum caudal der Nieren, in den Gonaden, am Lig.latum des Uterus und in der Blase.

Tumoren des chromaffinen Gewebes - Phäochromocytome - entstehen zu 90 % im Nebennierenmark, etwa 10 % sind ektopisch. In ca.10 % der Fälle kommen Phäochromocytome bilateral vor, in 2 % multipel und etwa 1 % sind maligne (66).

In den chromaffinen Zellen werden die Catecholamine gebildet. Diese sympathomimetischen Amine umfassen ADRENALIN, NORADRENALIN, DIHYDROXYPHENYLALANIN (DOPA) und DIHYDROXYPHENYL-ÄTHYLAMIN (DOPAMIN).

Noradrenalin ist während der Fetalzeit das Hauptcatecholamin. Beim Erwachsenen enthält das normale Nebennierenmark nur etwa 20 % Noradrenalin, jedoch 80 % Adrenalin, das auch in den sympathischen postganglionären adrenergen Neuronen entsteht.

Die Biosynthese der Catecholamine erfolgt aus Phenylalanin, aus dem durch Hydroxylierung Tyrosin entsteht. Durch eine Tyrosin-Hydroxylase wird Tyrosin in Dihydroxyphenylalanin (DOPA) umgewandelt und zu Dopamin (=Hydroxytyramin) decarboxyliert. Durch

beta-Hydroxylase wird Dopamin in Noradrenalin umgebaut und dann durch N-Methylierung in Adrenalin. Das für die N-Methylierung notwendige Enzym (Phenyläthylamin-N-Methyl-Transferase) wird in hoher Konzentration nur im Nebennierenmark gefunden.

Der Abbau der Catecholamine zu biologisch inaktiven Metaboliten erfolgt durch Oxidation und Methylierung: Methylierung durch die Catechol-O-Methyl-Transferase (COMPT), führt zu Metanephrin bzw. Normetanephrin, Oxidation durch Monoaminoxidase (MAO) - in der Leber - führt zu Vanillinmandelsäure (VMA) (= 3-Methoxy-4-hydroxymandelsäure). Nur ein geringer Teil der Catecholamine wird vor der Methylierung direkt zu 3,4-Dihydroxymandelsäure metabolisiert.

2. Wirkungen der Nebennierenmarkhormone

A d r e n a l i n erhöht am Herzen die Kontraktionsstärke und die Schlagfrequenz. Daraus resultiert eine Steigerung des Herzminutenvolumens. Während physiologische Konzentrationen die normotope Reizbildung steigern, begünstigen höhere Dosen die heterotope Reizbildung, es treten Extrasystolen auf und Kammerflimmern kann unter ungünstigen Bedingungen wie Sauerstoffmangel, Hypercalcämie, Hypokaliämie, Narkose etc. hinzukommen. Der systolische und diastolische Blutdruck steigt erst nach höheren Adrenalindosen an. Adrenalin steigert den Sauerstoffverbrauch der Zellen aller Organe und führt dadurch zu einem Anstieg der Körpertemperatur. Außerdem stimuliert es den Abbau

von Glycogen in Leber und Muskel. Da der Verbrauch an Glucose abnimmt, resultiert ein erhöhter Blutzuckerspiegel. (siehe Tabelle 1).

Noradrenalin erhöht infolge der peripheren Vasokonstriktion bereits in kleinen Dosen sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck.

Vermutlich aktivieren die Catecholamine die Lipase, so daß Neutralfett in Glycerin und Fettsäuren gespalten wird und die freien Fettsäuren im Serum ansteigen (125).

Tabelle 1: Vergleich der Wirkungen von Adrenalin und Noradrenalin (nach T.Oyama)

Parameter	Adrenalin	Noradrenalin
HMV	++	+
Pulsfrequenz	+	+ - 0
peripherer Gesamtwiderstand	-	+
Blutdruck	++	++++
freie Fettsäuren	+++	++++
Blutzucker	++++	+
Weitstellung der Bronchialmuskulatur	+	0

0 = kein Effekt, + = Zunahme, - = Abnahme

3. Symptomatik bei erhöhter Sekretion von Nebennierenmarkhormonen

Kaum ein Krankheitsbild erzeugt so wechselvolle Beschwerden wie das Phäochromocytom. Mit Recht wurde es von DE COURCY deshalb als "the great mimic" bezeichnet. Die Symptome sind abhängig von der Menge und dem Spektrum der sezernierten Hormone. Das dominierende Symptom sind entweder krisenhafte Blutdrucksteigerungen oder ein Dauerhochdruck. Dauer und Häufigkeit der Krisen ist von Fall zu Fall verschieden. Auch kann deren Auslösung ohne ersichtlichen Grund erfolgen. Begünstigende Faktoren sind jedoch körperliche Anstrengungen, Aufregungen, rascher Lagewechsel, Körperdrehungen, Pressen, Husten, Wärme- oder Kältereize sowie diagnostische Eingriffe, insbesondere Röntgenkontrastdarstellungen.

Gelegentlich sind Patienten mit Phäochromocytom normotensiv. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß kurze Blutdruckkrisen leicht übersehen werden. Im Intervall kann sogar eine Hypotension vorhanden sein.

Die übrigen Symptome sind sehr mannigfaltig und reichen von sehr diskreten Oberbauchbeschwerden bis zu akutem Linksherzversagen, Herzinfarkt, cerebralen Krämpfen und cerebralen Blutungen.

Unter den subjektiven Beschwerden werden vor allem klopfender Kopfschmerz, Herzklopfen, pectanginöse Beschwerden, Sehstörungen, Dyspnoe, Nausea, Er-

brechen, Schwindelanfälle, Schweißausbrüche, Angst und Vernichtungsgefühl, Paraesthesien und Bewußtseinsstörungen gefolgt von starker Erschöpfung nach den Anfällen angegeben.

4. Diagnostik bei Verdacht auf Tumor des chromaffinen Gewebes

Bestimmung von Adrenalin und Noradrenalin im Plasma:

Wegen ihrer geringen Konzentration ist die Bestimmung der Catecholamine im Plasma technisch schwierig und aufwendig. Als Suchmethode ist sie deshalb nicht geeignet.

Bestimmung der Catecholamine im Urin:

Die aussagekräftigste labordiagnostische Methode bei Catecholaminsezernierenden Tumoren ist die Bestimmung von Adrenalin, Noradrenalin und deren Hauptmetaboliten, besonders der Vanillinmandelsäure (VMA) im Urin. Der quantitative Nachweis erfolgt fluorimetrisch, entweder als Gesamtcatecholamine oder getrennt nach chromatographischer Fraktionierung. Um eine Zerstörung der Catecholamine (bei pH über 5) zu vermeiden, muß der 24-Stunden Urin unter Säurezusatz gesammelt werden.

Die Normwerte sind abhängig von der angewandten Methode. Eine Ausscheidung von Adrenalin und Noradrenalin über 200 µg/Tag gilt als eindeutig erhöht.

Als Suchtest empfiehlt sich die Vanillinmandelsäurebestimmung. Als verdächtig auf einen Catecholamin-sezernierenden Tumor gilt eine VMA-Ausscheidung von über 100 mg/Tag. Die Normalwerte liegen zwischen 3 bis 6,5 mg im 24-Stunden-Urin. Zahlreiche Faktoren können jedoch zu Fehlbeurteilungen führen:

- Einnahme von Sympathomimetika, Sedativa, Breitbandantibiotika, Antihypertensiva, Diuretika, Salicylsäure und -derivate, alpha-Methyldopa sowie
- gewisse Genuß- und Nahrungsmittel wie Tee, Kaffee, Nüsse, Mandeln, Bananen, Vanille oder Käse.

Wenn trotz normaler Catecholaminausscheidung der dringende klinische Verdacht auf einen chromaffinen Tumor besteht, sind Funktionsteste indiziert. Sowohl Provokations- als auch Lysisteste sind jedoch nicht ungefährlich und häufig mit falsch-positiven oder falsch-negativen Resultaten belastet.

Provokationsteste:

Durch einen definierten Reiz wird eine Catecholaminausschüttung und damit ein meßbarer Blutdruckanstieg hervorgerufen.

Nach bisherigen Erfahrungen ist der TYRAMIN-TEST mit dem geringsten Risiko behaftet. Der Test ist positiv, wenn 1 - 2 Minuten nach Injektion von 1 mg Tyramin der systolische Blutdruck um mindestens 30 mmHg ansteigt. Therapie mit MAO-Hemmern können zu einem falsch-positiven Resultat führen.

Der HISTAMIN-TEST und der GLUCAGON-TEST gelten als positiv, wenn der systolische Blutdruck um 60 mmHg und der diastolische Blutdruck um mindestens 30 mmHg innerhalb von 1 - 2 Minuten nach der Injektion ansteigt und nach frühestens 5 Minuten die Ausgangswerte wieder erreicht werden. Es kann jedoch noch nicht endgültig beurteilt werden, ob der Glucagon-Test zuverlässiger und vor allem mit weniger Risiken verbunden ist, als der Histamin-Test (66).

Lysisteste:

Prinzipiell sind diese Tests nur bei Dauerhochdruck (über 170/100 mmHg) und stabilem Blutdruck indiziert. Antihypertensiva, Sedativa und Narkotika können die Resultate fälschen.

Der REGITIN-TEST ist positiv, wenn nach i.v. oder i.m. Injektion von Phentolamin (5 mg Regitin) der systolische Blutdruck um 35 mmHg und der diastolische Blutdruck um 25 mmHg innerhalb von 2 Minuten abfallen und der Ausgangswert nach frühestens 15 Minuten wieder erreicht wird. Als Nebenwirkungen können bei diesem Test vorübergehende Tachycardie und Rhythmusstörungen, besonders Extrasystolien, auftreten (66).

Der Cold-pressor-Test sowie Tests mit Mecholyl, Tetraäthylammonium (Etamon) und Benzodioxan haben wegen ihrer Unzuverlässigkeit keine Bedeutung mehr.

Lokalisationsdiagnostik:

Bei gesicherter Überfunktion des chromaffinen Systems ist es Aufgabe der Röntgendiagnostik, den Tumor zu lokalisieren. Es stehen verschiedene Methoden zur Verfügung:

- a) Abdomenübersichtsaufnahme
- b) i.v.- oder retrogrades Pyelogramm
- c) Tomogramm
- d) Retropneumoperitoneum
- e) Angiogramm

Die sicherste Methode zur Darstellung eines Phäochromocytoms ist die Angiographie. Auch außerhalb der Nenniere gelegene Tumoren lassen sich mit dieser Methode lokalisieren (74). Bei dieser diagnostischen Maßnahme ist zu beachten, daß eine hypertone Krise durch die Kontrastmittelinjektion ausgelöst werden kann (66).

Eine gewisse praktische Bedeutung insbesondere bei ektopischen Tumoren haben Catecholaminbestimmungen des Bluts in der vena cava, entnommen aus verschiedenen Höhen, wodurch unter Umständen eine Höhen- und Seitenlokalisation möglich ist (63, 66).

5. Funktion des chromaffinen Gewebes in der normalen Schwangerschaft

Plasma-Catecholamin-Bestimmungen von normalen Schwangeren zu verschiedenen Zeitpunkten der Gestation, während der Geburt und im Puerperium wurden von verschiedenen Autoren durchgeführt (55, 62, 93, 109, 115).

So fanden HOCHULI (55), STONE (109) und ISRAEL (62) keine signifikanten Abweichungen der Catecholamin-Plasma-Konzentration während der Schwangerschaft, der Geburt und im Puerperium. Die gefundenen Werte entsprachen denen nichtschwangerer Kontrollpersonen (55, 109). Auch in den Wehenpausen konnten keine signifikanten Konzentrationsänderungen festgestellt werden (55).

RITZEL und Mitarbeiter (93) hingegen kamen bei ihren Catecholamin-Plasma-Bestimmungen vor, während und nach der Geburt zu dem Ergebnis, daß die Adrenalin-Konzentrationen im Vergleich zu nichtschwangeren Frauen deutlich vermindert sind. Bei primärer Wehenschwäche erwiesen sich die Adrenalin Spiegel jedoch als signifikant erhöht. Die Noradrenalin Konzentrationen blieben hingegen im wesentlichen unverändert.

Die Catecholamin-Urinausscheidung in normalen Schwangerschaften waren unauffällig (15, 63), bzw. normal bis zum Einsetzen der Geburt. Während der Geburt und postpartal werden hingegen Adrenalin und insbesondere Noradrenalin vermehrt ausgeschieden (45). Diese Beobachtung von GOODALL und DIDDLE würde für eine vermehrte Catecholaminsekretion während und nach der Geburt wahrscheinlich aufgrund der uterinen Muskelaktivität und des emotionalen Stress sprechen.

6. Wirkung der Catecholamine auf den graviden Uterus

E x o g e n zugeführtes ADRENALIN bewirkt bei Frauen mit spontaner oder induzierter Wehentätigkeit eine Verringerung oder Ausschaltung der Kon-

traktilität des gesamten Uterus. Der Uterustonius wird herabgesetzt, die Wehenpausen werden länger bzw. unregelmäßig (64, 90, 110).

Der maximale Effekt, auch bei längerer Infusionsdauer, beläuft sich auf 15 Minuten (110). Nach Absetzen der Infusion kehrt die Uterusaktivität sofort auf das Niveau vor der Infusion zurück, um wenige Minuten später eine Verstärkung in Tonus, Kraft und Frequenz zu zeigen (sog. "rebound effect").

Auch das Adrenalinderivat p-Hydroxyphenylisopropylarterenol (Cc - 25) vermindert, bzw. hemmt spontane und Oxytocin-induzierte Wehentätigkeit (33, 119).

NORADRENALIN-Infusionen führen zu einer Frequenzsteigerung der Wehentätigkeit mit Erhöhung des Uterustonius (1, 22, 64). Eine signifikante Veränderung der Kontraktilitätskoordination vermag eventuell das Fortschreiten des Geburtsverlaufs im Sinne einer Protrahierung zu beeinflussen (22).

7. Wirkung von alpha- und beta-Rezeptorenblockern auf den graviden Uterus.

Bei Verabreichung des alpha-Rezeptorenblockers PHENTOLAMIN während laufender Noradrenalininfusion bei normalen Schwangeren zu Beginn der Wehentätigkeit wird eine Verminderung der Uterusaktivität erzielt (1). Mit PHENOXYBENZAMIN wird dagegen keine signifikante Veränderung der Uterusaktivität beobachtet (119).

Bei laufender Infusion eines Adrenalinderivates (Cc - 25) wird eine Aufhebung dessen hemmenden Effekts auf die Gebärmutter durch den beta-Rezeptorenblocker PROPANOLOL beobachtet (33, 119). Bei spontaner und induzierter termingerechter Wehentätigkeit steigert Propanolol allein die Uterusaktivität (2, 119).

8. Materno-fetale Wechselwirkung

Messungen der Konzentrationen von Catecholaminen und deren Metaboliten im mütterlichen Blut, im Nabelschnurblut (v.umbilicalis) und in der Amnionflüssigkeit sowie im Urin des Neugeborenen (5, 115) zeigen signifikante Unterschiede.

Trotz hoher Catecholamin-Konzentration im mütterlichen Blut sind die Catecholamin-Spiegel des Nabelschnurblutes und die der Amnionflüssigkeit ein vielfaches geringer. Umgekehrt ist im fetalen Blut insbesondere die VMA-Konzentration im Vergleich zur mütterlichen stark erhöht (115).

Das Enzym O-Methyl-Transferase der Placenta methyliert nicht nur 17-Oestradiol, sondern auch die Catecholamine, wobei die Affinität des Enzyms zu Noradrenalin etwa 7-fach höher ($K_m = 1,2 \times 10^{-4}$ M) als zu 2-Methoxyoestradiol-17 beta ($K_m = 8,7 \times 10^{-4}$ M) ist (13).

Eine Placentabarriere enzymatischer Art scheint somit die Placentapassage der Catecholamine durch Abbau in inaktive Metaboliten zu verhindern.

Dies erklärt auch, weshalb der Fetus nicht auf die der Mutter verabreichten bzw. vermehrt sezernierten Catecholamine reagiert. Bei einer diaplacentaren Passage wären eine entsprechende fetale Tachycardie (6, 22, 49, 64, 90) und beim Neugeborenen ein Blutdruckabfall (6) zu erwarten. Ersteres wurde im Experiment mit Noradrenalininfusion nur einmal beobachtet (1).

C. CHROMAFFINE TUMOREN UND GRAVIDITÄT

1. Material

Ausgewertet wurden, neben einer eigenen Beobachtung, Berichte über 120 Frauen, die während 163 Schwangerschaften an einem Tumor des chromaffinen Gewebes litten.

Als Kriterien für die Erkrankung in der Gravidität galten der Tumornachweis durch operative Maßnahmen, biochemische Methoden oder radiologische Untersuchungsverfahren. Typische subjektive und objektive Krankheitssymptome in der Schwangerschaft wurden als beweisend für einen Tumor des chromaffinen Gewebes nur angesehen, wenn vor oder nach der Geburt bzw. bei der Autopsie ein Phäochromocytom oder Paragangliom nachgewiesen werden konnte. Wurde die Erkrankung erst längere Zeit post partum diagnostiziert,

galten typische Symptome in der Gravidität als Beweis für die latente Existenz eines Nebennierenmarktumors.

Im Original konnten nicht eingesehen werden die Fälle von BECKER, GIRAUD, PARBOOSING, RIBERI und RIVIERE. Da auch eine Zitierung wegen unzureichender Angaben nach anderen Autoren nicht möglich ist, blieben diese Fälle unberücksichtigt. Wegen lückenhafter Angaben kann auch der Bericht von ENGEL über einen Tumor an der Aortenbifurkation nicht als in graviditate existent betrachtet werden.

2. Altersverteilung

Das Alter der jüngsten Patientin betrug 15 Jahre, das der ältesten Frau 40 Jahre, das Durchschnittsalter aller Patientinnen errechnete sich mit 28 Jahren.

Bei Auswertung der Anamnesen ergaben sich keine Hinweise auf Cyclusstörungen. Eine Beeinflussung der Fertilität durch eine Hyperfunktion des chromaffinen Gewebes scheint somit nicht zu bestehen.

3. Parität

Die Diagnose wurde in 24 Fällen im Zusammenhang mit der ersten Schwangerschaft gestellt. 76-mal erfolgte die Diagnosestellung bei Mehrgebärenden, davon wies in 27 Fällen bereits in einer oder mehreren vorhergehenden Schwangerschaften die Symptomatik auf das Vorhandensein eines Nebennierenmarktumors hin. Bei 21 Fällen fehlt eine Angabe der Parität.

4. Symptomatik bei Schwangeren mit Phäochromocytom

Durch die Umstellung des inkretorischen Systems während einer Schwangerschaft kann offenbar ein bisher "stummer" Tumor aktiviert werden. Dies trifft insbesondere für die zweite Schwangerschaftshälfte, sowie während der Geburt zu. Bei Erstmanifestation während der Schwangerschaft kommen als zusätzlich auslösende Faktoren die Massenzunahme des Uterus und Bewegungen des Feten hinzu.

Bemerkenswert ist jedoch, daß während der Gravidität in 5 Fällen eine Besserung oder sogar Beschwerdefreiheit eingetreten ist (17, 65, 69, 89).

Bei den Patientinnen mit Erstmanifestation der Erkrankung in der Schwangerschaft waren im ersten Trimenon viermal typische Symptome vorhanden (14, 24, 34, 106). Bei zwei von diesen Fällen handelte es sich um Tumorrezidive (14, 34). Siebzehnmal wurde im zweiten Trimenon von einer Erstmanifestation berichtet (3, 7, 9, 28, 42, 43, 46, 47, 48, 71, 76, 94, 101, 105, 120). Im dritten Trimenon traten erste Krankheitssymptome 36-mal auf (6, 8, 10, 11, 16, 21, 23, 29, 32, 35, 36, 40, 41, 44, 48, 54, 56, 57, 60, 61, 73, 78, 80, 81, 88, 92, 96, 100, 103, 106, 108, 120, 124). Typische Beschwerden erstmalig in der Schwangerschaft, jedoch ohne Angabe des Zeitpunktes wurden in 15 Fällen angegeben (19, 20, 26, 37, 39, 53, 63, 68, 77, 82, 83, 87, 89, 100, 120). Bei 12 Gebärenden traten postpartal erstmalig Krankheitssymptome auf (4, 5, 25, 30, 39, 75, 89, 91, 116, 117, 120, 122). Bei 22 Frauen bestand die Erkrankung

bereits vor Eintritt der Gravidität (7, 9, 17, 31, 52, 54, 65, 69, 70, 76, 85, 86, 89, 97, 99, 107, 111, 113, 114, 121). Keine bzw. unzulängliche Angaben über das erstmalige Auftreten typischer Beschwerden waren in 14 Berichten zu finden (9, 12, 18, 19, 27, 38, 50, 51, 67, 73, 102, 117, 118).

Ohne gravierende Symptome - mit Ausnahme eines etwas labilen Blutdrucks - verlief eine Schwangerschaft. Der Tumor wurde bei der Sectio zufällig entdeckt.

Vier Beschwerdekompexe treten gehäuft auf. Es klagten über:

a) Kopfschmerzen, häufig Ausstrahlung nach occipital	60 %
b) Nausea, Erbrechen, Schwindelanfälle, profuse Schweißausbrüche	50 %
c) pectanginöse Beschwerden, Palpitationen Dyspnoe	40 %
d) Sehstörungen	25 %

Das Hauptsymptom bei Überfunktion des chromaffinen Gewebes ist der erhöhte Blutdruck.

An Dauerhypertension litten 68 Patientinnen (= 56 %). 14 Frauen hatten einen labilen Hochdruck.

Charakteristische paroxysmale Blutdruckkrisen wurden bei 13 Frauen beschrieben. 13-mal bestand ein Dauerhypertonus mit zusätzlichen Blutdruckkrisen. Nur 4

Schwangere waren normotensiv und eine Patientin wurde als leicht hypotensiv beschrieben. In 8 Fällen wurde keine Angabe zum Blutdruck gemacht.

Über Konvulsionen wurde 13-mal berichtet, und zwar 3-mal in der Schwangerschaft, 1-mal intra partem und 9-mal postpartal.

Bei 33 Patientinnen wurden Tachycardien nachgewiesen (= 29 %). Im EKG wurden 28-mal pathologische Veränderungen festgestellt. Davon jeweils einmal

- ventrikuläre paroxysmale Tachycardie
- auriculäre paroxysmale Tachycardie mit vorzeitiger Ventrikelkontraktion im Anfall
- vereinzelte vorzeitige Ventrikelkontraktionen
- auriculäre Extrasystolie
- Sinusarrhythmie
- ventrikuläre Extrasystolie
- wandernder Schrittmacher im sino-atrialen Bereich
- vorübergehende Überleitungsstörung
- Repolarisationsveränderung

20 Elektrokardiogramme zeigten keinen pathologischen Befund.

Augenhintergrundsuntersuchungen wurden bei 54 Patientinnen durchgeführt. Davon waren 11 Befunde normal, 43-mal (= 36 %) wurden Fundusveränderungen von leichten Arterienverengungen, Sklerosierung der Gefäße, Kreuzungsphänomen bis zu "cotton-wool"-Exsudationen, Netzhautblutungen und Papillenödemen im Sinne einer Retiopathia angiospastica gefunden. Diese ophthalmoskopischen Befunde haben sich nach Tumorexstirpation als weitgehendst reversibel erwiesen.

Erhöhungen des Grundumsatzes finden sich bei chromafinen Tumoren häufig. Von 27 Patientinnen war der Grundumsatz bei 26 eindeutig erhöht.

Die Untersuchungen des Urins auf Eiweiß ergaben bei 68 Patientinnen (= 56 %) positive Befunde. Davon war in 19 Fällen die Proteinurie geringgradig. Einmal wurde sie nur im Anfall nachgewiesen, zweimal wurde eine intermittierende Proteinurie gefunden.

Störungen des Kohlehydratstoffwechsels wurden bei 32 Patientinnen nachgewiesen (= 26 %). Insgesamt war dabei 15-mal der Nüchternblutzuckerspiegel erhöht. Eine Glucosurie bestand in 19 Fällen. Der Glucosetoleranztest fiel bei 14 Patientinnen pathologisch aus.

27 Frauen hatten Leukozyten über $10.000/\text{mm}^3$ (= 22 %).

Über den Hämatokrit wurden 7 Angaben gemacht; 3 Werte lagen unter der Norm, einer darüber, 3 Bestimmungen waren normal.

Das Blutvolumen wurde 4-mal bestimmt, es wurde 3-mal eine eindeutige Verminderung festgestellt.

Tabelle 2: Symptome bei chromaffinen Tumoren

Symptom	Zahl der Fälle	Häufigkeit (%)
Dauerhochdruck	68	56 %
labile Hypertonie	14	12 %
Hypertonie mit Paroxysmen	13	11 %
Normotonie mit Paroxysmen	13	11 %
Normotonie	4	3 %
Hypotonie	1	1 %
Tachycardie	33	27 %
Pathologisches EKG	28	23 %
Patholog.Augenhintergrund	43	35 %
Erhöhter Grundumsatz	26	21 %
Proteinurie	68	56 %
Glucosurie	19	16 %
Erhöhter Nüchternblutzucker	15	12 %
Patholog.Glucosetoleranztest	14	12 %
Leukocytose	27	22 %
Konvulsionen	13	11 %

5. Koinzidenz von Neurofibromatosis Recklinghausen bei graviden Frauen mit Phäochromocytom.

Eine Koinzidenz von Phäochromocytom und Neurofibromatose war bei sieben (= 5,8 %) der graviden Frauen vorhanden (30, 38, 60, 67, 91, 104, 106). Außer weichen, leicht verschieblichen Hautfibromen meist am Oberkörper waren in einem Fall nur, in zwei Fällen zusätzlich café-au-lait-Flecken vorhanden.

Besondere Beachtung kommt dabei dem Fall von SHELL und NEWTON (104) zu, wo bei einer 39-jährigen 6-para die Indikation zu einer sectio aufgrund einer cephalopelvischen Disproportion mit Obstruktion durch ein 4 x 6 cm großes Beckenfibrom gegeben war. Bei der Lumbalanaesthesie ließen die starken Blutdruckschwankungen den Verdacht auf ein Phäochromocytom aufkommen und bei der sectio wurde dann ein Nebennierenmarktumour gefunden.

6. Differentialdiagnose

Die mannigfaltige Symptomatik erschwert oft eine frühzeitige Diagnosestellung. Bei eingetretener Gravidität kann der Verdacht auf eine Schwangerschaftsgestose oder ein besonders foudroyanter Krankheitsverlauf zu Fehldiagnosen Anlaß geben. So wurde 34-mal eine EPH-Gestose vermutet, davon eine postpartal; jeweils zwei wurden als fulminant bzw. atypisch bezeichnet.

12-mal wurde eine Nephropathie diagnostiziert, davon 4-mal eine Pyelonephritis, sowie je einmal eine latente Glomerulonephritis, eine Nephropathie mit Hochdruck und ein Hypernephrom.

Bei den differentialdiagnostischen Erwägungen der Hypertonie in der Schwangerschaft wird nicht selten ein chromaffiner Tumor außer Betracht gelassen. Es wurden 9-mal die Diagnose essentielle Hypertonie, 3-mal maligne Hypertonie und einmal chronische Hypertonie gestellt.

Aufgrund erhöhter Grundumsatzwerte wurde auch 5-mal eine Hyperthyreose diagnostiziert.

Verdacht auf einen Hirntumor oder eine cerebrale Hämorrhagie bestand in fünf Fällen. Wegen Krämpfen bzw. Krampfbereitschaft wurde bei zwei Frauen Epilepsie und bei einer Graviden Tetanie diagnostiziert.

Auch Herzerkrankungen, wie z.B. Endocarditis, Myocarditis, Myocardinsuffizienz, Myocardinfarkt, sowie paroxysmale Tachycardie wurden vermutet.

Zweimal bestand der Verdacht auf vorzeitige Placentallösung und antepartem Hämorrhagien, sowie je einmal auf ein retroplacentares Hämatom, eine Uterusruptur, einen Placentarest und ein placentares Neoplasma.

Nicht selten wurde aus der falsch diagnostizierten Erkrankung die Indikation zur Interruptio abgeleitet, und zwar wegen Hypertension in fünf Fällen, aufgrund einer Retinopathia hypertonica in drei Fällen, sowie einmal wegen Verdachts auf fulminante EPH-Gestose.

7. Ergebnisse der Funktionsteste

Stimulationsteste

Ein Histamintest wurde bei 21 Patientinnen durchgeführt, ein positives Ergebnis wurde in 14 Fällen verzeichnet. Fünfmal war das Ergebnis negativ, einmal fraglich. Bei einer Patientin mußte der Test wegen schwerer Kopfschmerzen abgebrochen werden.

Der Tyramintest wurde in einem Fall mit positivem Ergebnis durchgeführt.

Der cold-pressure-Test war bei 6 Frauen positiv, bei 4 negativ. Der Mecholyttest war einmal positiv und einmal negativ.

Lysisteste

Der bei 37 Frauen durchgeführte Regitintest ergab 33-mal ein positives Resultat. Ein Test fiel negativ aus, in zwei Fällen war das Ergebnis unauffällig, bzw. fraglich. Bei einer Patientin führte die Regitgabe 34 Stunden später zum exitus (94).

Der Dibenzylintest wurde zweimal mit positivem Ergebnis durchgeführt. Ferner wurde 6-mal der Benzodioxan-test mit positivem Resultat angewandt.

8. Ergebnisse der biochemischen Teste

Die Catecholamine im 24-Stunden-Urin waren bei 45 Patientinnen erhöht. In drei Fällen wurden Catecho-

laminplasmabestimmungen durchgeführt; zwei Bestimmungen waren normal (davon eine im oberen Normbereich) und bei einer Frau fand sich eine signifikant erhöhte Adrenalin- und Noradrenalin-konzentration im Plasma. Die Vanillin-mandelsäure im Urin wurde in 23 Fällen gemessen mit 18 positiven und 5 normalen Ergebnissen (davon ein Wert hoch aber noch normal).

Metanephrin wurde viermal eindeutig pathologisch bestimmt.

9. Ergebnisse der Lokalisationsdiagnostik

Die Abdomenübersichtsaufnahme bei 16 Patientinnen ergab in 7 Fällen einen Hinweis auf einen Nebennieren-marktumor. 9 Aufnahmen waren ohne pathologischen Befund.

Bei 35 Patientinnen wurde ein i.v.-Pyelogramm gemacht, 18 Pyelogramme erlauben einen Rückschluß auf die Lage des Tumors.

Von den 14 durchgeführten retrograden Pyelogrammen waren 6 negativ.

Bei 8 Tomogrammen war nur in einem Fall kein Tumor erkennbar.

Ein Retropneumoperitoneum wurde in 18 Fällen angelegt, 13 brachten einen positiven Tumornachweis, 4 waren ohne pathologischen Befund. Ein Versuch mußte wegen Cyanose und Nausea abgebrochen werden und bei einem der positiven Befunde provozierte diese Untersuchungsmethode eine schwere Krise mit Konvulsionen und Coma.

Angiographisch wurde insgesamt achtmal ein Tumor lokalisiert.

In sieben Fällen wurde bei einer sectio cesarea ein Nebennierenmarkttumor gefunden. Bei einer Laparotomie aus anderer Ursache wurde einmal ein Tumor entdeckt.

10. Lokalisation des Tumors und Malignität

Bei 121 Patientinnen wurden insgesamt 128 Einzel-tumoren und dreimal multiple ektopische Tumoren gefunden. Davon waren 4 Tumorrezidive (14, 18, 34, 63).

Die Lokalisation verteilt sich wie folgt:

rechte Nebenniere	:	51	=	38,9 %
linke Nebenniere	:	43	=	32,8 %
bilateral	:	6	=	9,2 %
Aortenbifurcation	:	4	=	3,1 %
ektopische Lage	:	18	=	13,7 %
ohne Angabe der Lage	:	3	=	2,3 %

Tabelle 3: Tumorlokalisation

Fünf Tumoren wiesen histologisch Zeichen der Malignität auf (14, 34, 38, 46, 63). Davon wurde in einem Fall keine nähere Angabe gemacht. In drei

anderen Fällen wurden multiple Tumoren vorgefunden, jeweils in ektopischer Lage. Diese drei Fälle sind zudem identisch mit drei der vier als rezidivierend bezeichneten Tumoren. Über die Lage und evtl. die Malignität des vierten diagnostizierten Rezidivs wurden keine Angaben gemacht. Die Häufigkeit maligner Nebennierenmarktumoren beträgt bei dieser Analyse somit 3,8 %.

11. Therapie

Die einzige kausale Therapie des chromaffinen Tumors ist dessen operative Entfernung. Maßgebend für den Operationserfolg ist jedoch eine frühzeitige Diagnosestellung. Die verbesserte präoperative Behandlung und neue Methoden der Anaesthesie haben zu einer erheblichen Senkung des Operationsrisikos beigetragen. Dennoch bleibt die Mortalitätsrate für Mutter und Kind relativ hoch.

Abhängig von der Schwere des Krankheitsbildes und der Gestationsdauer sind vier Alternativen für den Zeitpunkt des operativen Eingriffes möglich:

- a) Sofortige Tumorresektion nach Diagnosestellung.
- b) Sectio cesarea mit Tumorresektion in einer Sitzung.
- c) Primär sectio, postpartale Tumorresektion.
- d) Vaginale Geburt, Tumorresektion später.

Die sofortige Tumorresektion nach gesicherter Diagnose wurde vierzehnmal durchgeführt und zwar in der 12.-30. Gestationswoche. Dabei überlebten drei Schwangere den Eingriff nicht (s. Tabelle 4).

Nur vier der vierzehn Kinder waren lebensfähig. Drei Feten waren unentbunden. Zweimal wurde eine Tumorexstirpation simultan mit einer Interruptio ausgeführt. Gravierende Retinopathie (118) sowie schwere Nierenschädigung und Tumormetastasen (63) waren hierbei die Indikation. Ein Kind starb am 3. postnatalen Tag an cerebralen Hämorrhagien bei einem Geburtsgewicht von 1,5 kg. Die Todesursache der übrigen vier Feten steht in direktem Zusammenhang mit dem operativen Eingriff.

Autor	Zeitpunkt der Tumorresektion	Geburts-termin	Überleben von Mutter	Kind	Besonder- heiten
BENNET & MATHER (7)	29.Woche	35.Woche	+	+	-
BROWN & BOROWSKY (14)	6.Monat	∅	∅	∅	malignes Rezidiv
GEISSLER & LLOYD (38)	18.Woche	∅	∅	∅	maligner Tumor
GOLDFIEN (43)	30.Woche	39.Woche	+	+	-
HARDY (47)	6.Monat	6.Monat spontan	+	∅	Placenta-lösung
HELPS (52)	12.Woche	14.Woche spontan	+	∅	maceriertes Kind
JAFFE (63)	6.Monat	6.Monat Interrup-tio	+	∅	multiple,ma-ligne Tumore
KEIR (68)	3.Monat	40.Woche sectio	+	+	-
KELSALL & ROSS (70)	22.Woche	∅	∅	∅	kontralatera-ler Tumor post partum gefunden
LAWEE (76)	5.Monat	5.Monat spontan	+	∅	-
SMITH (106)	25.Woche	37.Woche sectio	+	∅	Kind am 3.Tag gestorben
WAHL (118)	6 $\frac{1}{2}$ Monat	6 $\frac{1}{2}$ Monat Interrup-tio	+	∅	Kind am 2.Tag gestorben
WALKER (120)	30.Woche	36.Woche spontan	+	+	-
WALKER (120)	28.Woche	32.Woche Induktion	+	∅	Kind ma-ceriert

Tabelle 4: Zeitpunkt der Tumorresektion, Geburtstermin und Überlebenschancen von Mutter und Kind bei so-fortiger Operation und Stellung der Diagnose.

Die sofortige Tumorresektion nach Diagnosestellung ist bei schwerer Erkrankung und bei schlechter Ansprechbarkeit auf adrenerg-blockierende Substanzen zu jedem Gestationszeitpunkt indiziert. Ferner ist bis zum Ende des fünften Monats die unverzügliche Tumorresektion angezeigt, da der gravide Uterus noch keine wesentliche Behinderung für den Eingriff darstellt und eine langdauernde medikamentöse Behandlung mit möglichen Risiken für die Frucht vermieden wird. Bei Ausschluß jeglicher Irritation der Gebärmutter und sorgfältiger Überwachung und Stabilisierung des Kreislaufes nach Tumorentfernung können fetale Todesfälle vermieden werden.

Bei 6 Frauen wurden Schnittentbindung und Tumorresektion gleichzeitig durchgeführt (frühestens in der 36. Gestationswoche). Alle Mütter und fünf der Kinder überlebten. Ein Eingriff wurde in der nach der letzten Menstruation berechneten 40. Gestationswoche vorgenommen, das Kind erwies sich jedoch als um etwa vier Wochen prä matur und starb einen Tag später an Atmungsstörungen (s. Tabelle 5).

Wird ein chromaffiner Tumor im letzten Trimenon diagnostiziert, kann bis zur Lebensfähigkeit des Feten mit dem Kaiserschnitt gewartet werden, wenn sich die subjektiven und objektiven Beschwerden der Schwangeren medikamentös unter Kontrolle halten lassen. Ist der Fetus lebensfähig, kann bei gutem Allgemein- bzw. Kreislaufzustand der Mutter eine Sectio mit anschließender Tumorresektion durchgeführt werden. Das Risiko dieses umfangreichen Eingriffs läßt sich offenbar durch eine präoperative medikamentöse Therapie senken.

Autor	medikamentöse Vorbehandlung	Zeitpunkt der Sectio u. der Tumorresektion	Überleben von Mutter	Kind
BARZEL (5)	Regitin ⁺⁺ u. 42,5 mg intraoperativ	9.Monat	+	+
DEAN (28)	Regitin intraoperativ	38.Woche	+	+
LAWEE (76)	Regitin Dibenzylin intraoperativ	37.Woche	+	+
SMITH (106)	Propanolol u. Dibenzylin 40 mg /die 3 Wochen präoperativ	36.Woche	+	+
THIERY (115)	Regitin 120 mg /die 4 Wochen präoperativ	36.Woche	+	+
WALKER (120)	ohne Angabe	40.Woche	+	Ø

⁺⁺ = zur Anfallskupierung

Tabelle 5: Medikamentöse Vorbehandlung, Überlebenschancen von Mutter und Kind bei gleichzeitiger Sectio und Tumorexstirpation.

Primäre sectio mit Tumorresektion zu einem späteren Zeitpunkt wurde dreimal mit positivem Ausgang für Mutter und Kind durchgeführt (s.Tabelle 6).

Autor	medikamentöse Vorbehandlung der sectio	Zeitpunkt der sectio	Zeitpunkt der Tumorresektion	Überleben Mutter	Überleben Kind
BRANN (11)	ohne Angabe	38.Woche	2 Wochen postpartal	+	+
MALONEY (78)	Regitin ⁺⁺	37.Woche	1 Woche postpartal	+	+
VAN HALL (117)	Regitin ohne Erfolg, Dibenzylin 60 mg/die 10 Wochen bis 48hvor sectio	37.Woche	7 Wochen postpartal	+	+

⁺⁺ = zur Anfallskupierung

Tabelle 6: Medikamentöse Vorbehandlung und Überlebenschancen von Mutter und Kind bei Sectio und späterer Tumorresektion.

Erscheint insbesondere bei extraadrenaler Tumorlokalisation und unbefriedigendem Allgemeinzustand der Patientin die simultane Entfernung bei Sectio zu gefährlich, ist es bei komplikationslosem Wochenbettverlauf somit gerechtfertigt den Tumor erst nach der Sectio zu entfernen.

In sechs Fällen wurde die vaginale Geburt abgewartet und die Tumorresektion postpartal vorgenommen. In graviditate wurde hierbei einmal mit vollem Erfolg nur mit alpha-Methyl-Dopa therapiert. Vier Schwangere wurden nicht mit adrenerg-blockierenden Substanzen behandelt (s. Tabelle 7).

In einem Fall (12) wurde in der 26. Gestationswoche eine Therapie mit Dibenzylin (20-60 mg/d) begonnen. Drei Tage später kam es jedoch zu einem spontanen Blasensprung und Auslösung einer paroxysmalen Krise. Wegen Weheninsuffizienz wurde Oxytocin infundiert und ein 650 g schwerer Fetus geboren. Zu einer weiteren macerierten Frühgeburt kam es bei dieser Behandlungsmethode in der 32. Woche. - Die übrigen vier Kinder waren gesund; alle Mütter überlebten Entbindung und Tumorresektion, auch die Patientin (8), bei der jede Lageveränderung einen Anfall auslöste. Sie wurde bei absoluter Bettruhe stark sediert, wodurch der Blutdruck relativ konstant gehalten werden konnte.

Diese Zusammenstellung zeigt, daß Abwarten bzw. die Einleitung der vaginalen Geburt mit späterer Entfernung des Tumors wegen der hohen mütterlichen und kindlichen Mortalität äußerst gefährlich ist.

Autor	medikamentöse Vorbehandlung	Zeitpunkt der Tumorresektion	Zeitpunkt der Geburt	Überleben v. Mutter	Überleben v. Kind
BLAIR (8)	Dibenzylin 10-30 mg/d postpartal	8 Wochen post- partal	40.Woche spontan	+	+
BRENNER (12)	Dibenzylin 20-60 mg/d einige Tage ante partem	10 Tage post- partal	26.Woche Wehenschwä- che + Oxytocin	+	Ø
FOX (36)	Regitin,nach Fruchttod, 400 mg/d und Propanolol intraoperativ	9 Tage post- partal	32.Woche spontan + Oxytocin	+	Ø
HILLESTAD (53)	alpha-Methyl- Dopa	einige Wochen postpartal	spontan	+	+
MILLAR & NORHCUTT (81)	Regitin 300 mg/d post- partal	2 ¹ / ₂ Monate postpartal	40.Woche spontane Wehen	+	+
WULSIN (124)	ohne Angaben	2 Wochen post- partal	8.Monat In- duktion in symptomfreien Intervall	+	+

Tabelle 7: Medikamentöse Vorbehandlung, Zeitpunkt der Geburt der Tumorresektion, Überlebenschancen von Mutter und Kind.

Präoperative Maßnahmen

Eine effektive Langzeitsenkung des Blutdrucks war mit Phentolamin oral in Dosen bis zu 200 mg/die und Phenoxybenzamin oral in Dosen bis zu 80 mg/die bei einigen Frauen möglich (49, 58, 72, 84). In einem Fall konnte eine Patientin, die auf Phentolamin nicht ansprach, erfolgreich mit Phenoxybenzamin therapiert werden. Bei schlechter Ansprechbarkeit auf Phenoxybenzamin kann die Catecholamin-Synthese durch Verabreichung von alpha-MPT (alpha-Methyl-Para-Tyrosin) - die auf die Tyrosin-Hydroxylase einwirkt - gehemmt und sekundär ein besserer Phenoxybenzamin-Effekt erreicht werden (49, 84).

Zur weiteren unerlässlichen präoperativen Maßnahme gehört der Ausgleich des Volumendefizits. Da eine Schwangerschaft zu einer Volumenzunahme führt, kann bei graviden Patientinnen mit chromaffinen Tumoren der Hämatokrit normal sein. Direkte Bestimmung des zirkulierenden Volumens ließ jedoch ein eindeutiges Defizit erkennen (12, 43, 77). Eine plötzliche Unterbrechung des vasokonstriktorischen Tonus - entweder durch Tumorresektion oder Gabe von adrenerg-blockierenden Substanzen, kann deshalb zu einem hypovolämischen Schock führen (77).

Das Volumendefizit kann entweder durch entsprechende Volumenzufuhr direkt oder indirekt durch 1 - 2 wöchige Therapie mit alpha- und/oder beta-Rezeptoren-blockierende Medikamente ausgeglichen werden (72, 84).

Der präoperativen Vorbereitung schliessen sich sorgfältigste intraoperative Überwachung mit Blutdruck- und EKG-Registrierung an. Als Anästheticum wurden mit $N_2O - O_2$ (Gemisch 1:1) und Halothan (0,25 - 1,5 Vol%) (49, 58, 72), bzw. Methoxyfluoran (0,25 - 1 Vol%) befriedigende Ergebnisse in bezug auf die Kreislaufverhältnisse erzielt. Eine auf die Halothan-Narkose beruhende Uterusatonie wurde beschrieben (106). Als Muskelrelaxans wurde vor allem Succinylcholin (72, 84) eingesetzt.

Postoperativ kann eine Stabilisierung des Blutdrucks durch Adrenalin und/oder Noradrenalin-Infusionen erforderlich sein, auch wenn präoperativ der Volumemangel ausgeglichen war. THIERY und Mitarbeitern (115) erschien die postoperative Verabreichung von Angiotensin II zur Aufrechterhaltung des arteriellen Blutdrucks wegen der Möglichkeit der exakteren Dosisberechnung vorteilhafter.

Prä- und postoperativ wurden folgende Medikamente verabreicht:

Präoperativ

Regitin zur Anfallskupierung:	9mal, i.v. oder i.m.
Regitin als Dauertherapie:	14mal, bis 200 mg/d per os
Dibenzylin als Dauertherapie:	12mal, bis 80 mg/d per os

Postoperativ

Regitin:	2mal	
Angiotensin-II-Infusion:	1mal	bis 16 h post operat.
Adrenalin-Infusion:	13mal	Infusionsdauer 6 h
Noradrenalin-Infusion:	18mal	bis maximal 5 Tage postoperativ

12. Prognose

Von den 29 Frauen, deren Tumor in graviditate diagnostiziert werden konnte, wurden 14 vor der Entbindung operiert. Drei Schwangere überlebten die Tumorresektion nicht. Es kam einmal intra operationem in der 18. Gestationswoche zum Herzversagen; der Tumor erwies sich zudem als maligne (38). Bei der zweiten Patientin wurden im 6. Monat multiple maligne Tumoren (Rezidiv) entfernt. Zwei Tage postoperativ kam es zum exitus im Schock (14). Bei der dritten Frau wurde im 4. Monat ein Tumor rechts reseziert. 14 Stunden postoperativ kam es zum Kreislaufversagen. Bei der Obduktion wurde an der linken Nebenniere ein weiterer Tumor gefunden (70). - Dies entspricht einer Mortalitätsrate von etwa 10 % bei Diagnosestellung ante partem.

Dem gegenüber steht eine Mortalität von etwa 31 % bei nicht diagnostizierter Erkrankung bezogen auf das gesamte Patientengut, denn von 121 Patientinnen wurde bei 38 die Tumordiagnose erst post mortem gestellt. Davon waren 31 unter den Zeichen des Herz- und Kreislaufversagens, teilweise mit Lungenödem verstorben. Vier Patientinnen kamen durch cerebrale Hämorrhagien zum exitus. In drei Fällen wurden keine Angaben gemacht.

Todeszeitpunkt der in graviditate nicht diagnostizierten Fälle:

ante partem	6 Frauen
ante partem nach Regitintest	1 Frau
bei Operation wegen extra-uteriner Gravidität	1 Frau
nach Interruptio	2 Frauen
nach Abort	1 Frau
intra partem	1 Frau
intra sectionem	3 Frauen
post sectionem	9 Frauen
post partum	11 Frauen
nach Curettage 1 Woche postpartal	1 Frau
5 Monate postpartal	1 Frau
1 Jahr postpartal	1 Frau

Tabelle 8: Todeszeitpunkt von 38 Patientinnen mit post mortem gestellter Tumordiagnose.

13. Schwangerschaftsverlauf

Die durchschnittliche Gestationsdauer - Schnittverbindungen und eingeleitete Geburten blieben unberücksichtigt - bei 68 Spontangebärenden betrug 38,8 Wochen. (Die Angabe "normale Geburt" wurde hierbei als spontane, termingerechte vaginale Geburt interpretiert). Hierin sind zwei Zwillingschwangerschaften eingeschlossen.

Bei 168 Schwangerschaften kam es zu:

- 68 lebenden Kindern (zweimal Zwillinge)
 - 1 extrauterine Gravidität
- 16 Schwangerschaftsunterbrechungen
- 14 Fehlgeburten
- 50 Totgeburten
- 21 ohne Angabe

Die Wehentätigkeit und Geburt wurden in der Regel von einem chromaffinen Tumor nicht beeinflusst.

Catecholamingehalt pro Gramm Tumorgewebe		Wehentätigkeit	Literatur
Adrenalin	Noradrenalin		
+++	-	normal - langsam	10
6 mg	-	normal	89
-	+++	schwach, trotz Oxytocinstimulation	12
-	48 mg	geringe Intensität, abnorme Frequenz	115
0,6 mg	2,9 mg	gut	42
1,46 mg	1,51 mg	normal	92
0,25 mg	1,69 mg	normal	111
0,46 mg	1,4 mg	gut	8

Tabelle 9: Beziehungen zwischen Wehentätigkeit und Catecholamingehalt des Tumorgewebes.

Eine Relation zwischen Wehentätigkeit und Catecholamingehalt des chromaffinen Tumors scheint nur bei fast ausschließlich Noradrenalin sezernierenden Tumoren im Sinne einer Wehenschwäche zu bestehen.

14. Geburtsverlauf

Als spontan wurden 68 Geburten bezeichnet. Vierzehn Geburten wurden eingeleitet, viermal wegen schwerer Hochdruckanfälle und steigendem Blutdruck (18, 19, 39, 106); zweimal aufgrund Präeklampsie oder Konvulsionen (3, 121); zweimal bei vermutetem intrauterinen Fruchttod (101, 120), sowie je einmal bei prämatuerm Blasensprung (28), schwacher Wehentätigkeit (36) und im symptomfreien Intervall bei Verdacht auf ein Phäochromocytom (124). Bei drei Geburtseinleitungen wurden keine Angaben über die Gründe gemacht (26, 76, 105).

Zwei Geburtseinleitungen (31, 108) waren erfolglos, die Entbindungen erfolgten mittels sectio. Eine Ursache für das Nichtansprechen auf Oxytocin - z.B. eine hohe Adrenalinsekretion bei niedriger Noradrenalinsekretion (15) - war nicht ersichtlich. Die jeweils ca. eine Woche postpartal gemessene Ausscheidung der Catecholamine im Urin betrug 578 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$ Gesamtcatecholamine (31), bzw. 3528 und 4902 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$ Noradrenalin (108).

Mittels Forceps wurden 12 Geburten beendet; sieben ohne Angabe der Indikation (36, 46, 88, 106, 116). Zwei Geburtsbeendigungen durch Zange erfolgten aufgrund unregelmäßiger fetaler Herztöne (10, 57),

eine wegen Stirnlage (8), eine aufgrund eines vaginalo-perinealen Risses Grad 1 (41) und eine weitere wegen Konvulsionen bei Wehentätigkeit (82).

Die Indikation zu einer sectio cesarea war in 31 Fällen gegeben, 8 davon aufgrund der Diagnosestellung: chromaffiner Tumor. In vier Fällen (16, 25, 39, 87) veranlaßte eine Placentalösung oder vaginale Hämorrhagie den Eingriff, Zweimal führte der Verdacht auf EPH-Gestose (68, 108) zur Indikationsstellung, zweimal eine früher durchgeführte sectio (68, 77). Wegen cephalo-pelvischer Disproportion wurden zwei Schnittentbindungen durchgeführt (104, 106). Je einmal erfolgte die sectio wegen vorzeitigen Blasensprungs (9), Rh-Incompatibilität (20), Steißlage des Kindes und Alter der Mutter (60), Hochdruckkrisen (71), Placenta prävia (78), Grand-mal-Konvulsionen bei Wehentätigkeit (81), Retinopathie (86), unbeeinflussbarem Bluthochdruck (101) und vermutetem intrauterinen Fruchttod (122). Zwei Schnittentbindungen wurden ohne Angabe der Indikation durchgeführt.

Eine Patientin (29) konnte nach Blasensprung nicht entbunden werden. Das Kind wurde nach Cephalotripsie extrahiert.

Elf Frauen verstarben unentbunden. Eine sectio in mortua wurde zweimal (9, 94) ausgeführt.

Von den diagnostizierten Fällen starb eine Patientin im Wochenbett an Herzversagen und Lungenödem (113) bevor mit einer medikamentösen Therapie begonnen wurde.

15. Fetale Entwicklung

Das durchschnittliche Geburtsgewicht bei 37 lebensfähigen Kindern (inklusive 2mal Zwillinge) betrug 3,25 kg und befindet sich damit im Normbereich.

a) Postnatale und intrauterine Mortalität

Die Mortalitätsrate bei Kindern von Müttern mit chromaffinen Tumoren ist sowohl bei diagnostizierten wie auch nicht diagnostizierten Fällen hoch. 50 nicht lebensfähige bzw. tote Kinder bei 116 Schwangerschaften ergeben eine kindliche Mortalität von 43,1 %. Hierbei wurden 16 therapeutische Aborte, 14 Fehlgeburten und eine extrauterine Gravidität nicht berücksichtigt.

Bei ante partem erstellter Diagnose kamen auf 16 lebensfähige Neugeborene 10 nicht lebensfähige bzw. totgeborene, d.h. die kindliche Mortalitätsrate beträgt 38,5 %.

Bei in graviditate nicht gestellter Diagnose kamen auf 60 nicht lebensfähige bzw. totgeborene Kinder 58 lebensfähige, woraus sich eine kindliche Mortalitätsrate von 50,8 % errechnet.

Fehlgeburten bis zum 6.Schwangerschaftsmonat wurden in 14 Fällen angegeben. Dabei dürften bei einer Patientin fünf Fehlgeburten im 2.Trimenon auf eine Rh-Incompatibilität zurückzuführen sein und weniger auf die erhöhte Catecholaminsekretion (20).

Ein in graviditate diagnostizierter Tumor wurde im 5. Schwangerschaftsmonat entfernt. Danach kam

es zum Fruchttod. Über eine prä- oder postoperative medikamentöse Therapie wurde in diesem Fall keine Angabe gemacht (76).

b) Placenta

Untersuchungen der Placenta ergaben in bezug auf das Gewicht - mit Ausnahme des Falls von BRENNER (12) - keine signifikante Abweichung von der Norm, auch nicht im Verhältnis zur Gestationsdauer (29, 115, 116, 117). Multiple Infarkte und eine große Anzahl Kalkablagerungen wies eine Placenta auf (117). Das^f Kind wog bei der Schnittentbindung in der 37. Woche 2950 g und war gesund. Acht weitere Untersuchungen der Placenta ergaben keinen pathologischen Befund - insbesondere keine Zeichen eines Infarkts oder einer retroplacentaren Hämorrhagie. Eine pathologisch adhärente Placenta kam in einem Fall vor (39). Ein 2 kg schweres, lebensfähiges Kind wurde in der 37. Woche durch sectio entbunden.

In vier Fällen verursachte eine partielle oder totale Placentalösung das Absterben der Frucht (14, 47, 87, 117). Hiervon wurde in zwei Fällen (14, 47) ein ante partem diagnostizierter Tumor während der Schwangerschaft reseziert. Die starken Blutdruckschwankungen während der Tumorentfernung sind in einem Fall (47) wahrscheinlich Ursache der Placentalösung. Im zweiten Fall dagegen konnten intra operationem keine signifikanten Blutdrucksteigerungen beobachtet werden. Präoperativ wurde mit Regitin und Dibenzylin therapiert. Der Eingriff war jedoch ausgedehnt (multiple maligne Tumoren); es setzten postoperativ Wehen ein und der Fetus starb

ab. In den beiden übrigen Fällen ergab die Anamnese keinen Anhalt für die Ursache der Placentalösung.

Bei einer Interruptio in der 26. Woche wurden bei einem Fall (24) zwei retroplacentare Koagel entdeckt. Bei einer Obduktion (52) nach Tumorresektion im 4. Monat wurde ein retroplacentares Hämatom gefunden.

Die Einwirkung der Catecholamine auf die utero-placentaren Gefäße wurde nur sporadisch untersucht. Es besteht einmal die Hypothese eines im Überschuß sezernierten "Natrium-retenierenden Cortico-Steroids", dessen Überproduktion durch eine placentare Steroid-Stoffwechselstörung aufgrund einer Placentaischaemie beruhen soll und die zu einer definitiven vasculären Hypersensibilität auf Catecholamine führe. Diese Hypothese wurde von VAN HALL (117) auch auf Schwangere mit chromaffinem Tumor übertragen.

Die normale Durchblutung der intervillösen Räume der Placenta beträgt 250 - 500 ml/min. Bei Graviden mit Hypertonie ist eine deutliche Verminderung der Durchblutungsrate auf nur 200 ml/min nachgewiesen (32). Es ist wahrscheinlich, daß auch eine durch Hypersekretion von Catecholaminen bedingte Hypertonie zu einer Placentainsuffizienz führen kann. Eine utero-placentare Durchblutungsstörung wegen chronisch erhöhter Noradrenalinsekretion wurde von BRENNER und Mitarbeitern (12) als Grund für eine deutliche Wachstumsverzögerung sowohl der Placenta (200 g) als auch des Feten (640 g in der 26. Gestationswoche) vermutet (Normalwerte für die 26. Gestationswoche: Placenta 300 g $\pm$ 65 g; Fetus: 820 g $\pm$ 40 g).

Dem entgegengesetzt halten THIERY und Mitarbeiter (115) eine für eine verminderte Durchblutung ausreichende utero-placentare Gefäßkonstriktion durch erhöhte Catecholaminsekretion für ausgeschlossen. Die fetale Sauerstoffversorgung sei daher nicht gefährdet. Belegt wird diese Behauptung durch Lactat- und Pyruvatbestimmungen, deren Werte im mütterlichen und fetalen Blut annähernd gleich sind, und wodurch auch ein fetaler anaerober Stoffwechsel ausgeschlossen wird. Das Ergebnis dieser Messungen hielt einem Vergleich der gefundenen Werte bei Schnittentbindungen normotensiver Frauen in Vollnarkose stand.

Ein diaplacentarer Durchtritt der Catecholamine scheint aufgrund ihrer enzymatischen Inaktivierung in der Placenta nicht zu erfolgen (5, 13, 115). Bisher ungeklärt ist, ab welchem Zeitpunkt diese enzymatische Placentabarriere qualitativ besteht und ob sie sich im Verlauf der Schwangerschaft quantitativ verändert.

Gegen eine Placentabarriere spricht zwar ein Experiment mit i.v. injiziertem radioaktiv-markiertem Noradrenalin kurz vor dem Geburtstermin bei Schwangeren mit Erkrankungen, die mit einem fetalen Überleben unvereinbar waren. Es konnten Konzentrationen zwischen 1,6 bis 18 % der maternellen Blutkonzentration in dem von der Placenta zum Feten gerichteten Blutstrom nachgewiesen werden. Während der Passage des fetalen Kreislaufs wurde das markierte Noradrenalin vollkommen eliminiert (115). Eine quantitative Anpassung der Barriere über Enzyminduktion konnte bei dieser einmaligen, plötzlichen exogenen Catecholaminzufuhr nicht stattfinden.

Die Angaben über die Frequenz der fetalen Herztöne hingegen stützt die Hypothese einer placentaren Schranke. In Infusionsversuchen mit Adrenalin und Noradrenalin konnten bis auf eine Ausnahme (1) keine Steigerung der fetalen Herzfrequenz beobachtet werden (22, 64, 90).

Normale fetale Herzfrequenz trotz Tachycardie der Mutter aufgrund des chromaffinen Tumors wurde dreimal festgestellt (43, 108, 115).

Als Ursache des häufigen intra-uterinen Fruchttodes können somit die folgenden Mechanismen, allein oder synergistisch, verantwortlich gemacht werden:

Eine Leistungsinsuffizienz der Placenta mit unzureichender Sauerstoff- und Substratversorgung des Feten, placentare Hämorrhagien und Ablösungen, eine quantitativ unzulängliche Placentabarriere gegenüber Catecholaminen, insbesondere bei starken Blutdrucksteigerungen, sowie eine Hyperkontraktilität der Uterusmuskulatur gegen Ende der Schwangerschaft (115).

c) Missbildungen und Schädigungen

Es wurde über eine einzige kindliche Mißbildung - eine Totgeburt mit Hydrocephalus (26) - berichtet. Schädigungen und Mißbildungen der Frucht, die auf eine direkte oder indirekte Catecholaminwirkung zurückzuführen wären, wurden nicht beobachtet (Obduktionsbefunde: 10, 32, 36, 78, 118).

Untersuchungen von Neugeborenen (5, 7, 76, 78, 95, 106, 117), deren Mütter in graviditate adrenerg-

blockierende Pharmaka erhielten, ergaben keinen Anhalt für eine diaplacentare Passage dieser Medikamente. Auch die Therapie mit dem langzeitwirkenden Dibenzylin beeinträchtigt offensichtlich - wenn überhaupt - nur geringgradig den Blutdruck der Frucht (76, 106, 117). Die Anzahl der diesbezüglich beobachteten Fälle ist jedoch noch zu gering, um eine fruchtschädigende Wirkung der betreffenden Pharmaka eindeutig auszuschließen. Respirationsstörungen (76, 78, 95) und Verschiebungen im Elektrolythaushalt (76, 95) können mit Sicherheit auf Prämaturnität zurückgeführt werden.

16. Phäochromocytom als Indikation zur Interruptio

Ein chromaffiner Tumor stellt nach den vorliegenden Beobachtungen keine Indikation zur Schwangerschaftsunterbrechung dar, weil der Erfolg oder Mißerfolg der operativen und/oder medikamentösen Therapie durch eine Gravidität nicht beeinflußt wird. Da mit letzter Sicherheit eine Fetopathie durch rezeptorenblockierende Pharmaka nicht ausgeschlossen werden kann, steht im ersten und zweiten Trimenon die unverzügliche Tumorsektion an erster Stelle. Nur im letzten Drittel der Schwangerschaft kann bei benignem Verlauf, d.h. wenn keine lebensbedrohliche Verschlechterung als Folge des anfallsweisen oder dauernd erhöhten Blutdrucks eintritt, der operative Eingriff durch eine medikamentöse Therapie bis zur Lebensfähigkeit des Feten hinausgezogen werden.

Tumor in graviditate

diagnostiziert	n i c h t diagnostiziert
26.Woche, spontan (12) 0,640 kg	30.Woche, sectio, 1,7 kg, (101) 12 h p.n. im apnoischen Anfall
6.Monat, Hysterektomie, 1,2 kg, 2.Tag p.n. (118)	30.Woche, sectio, 1,05 kg, (49) 16 h p.n. an Atmungsde- pression
40.Woche, sectio, (120) 1.Tag p.n. an Atem- depression	7.Monat, spontan (17)
37.Woche, sectio (106) 1,5 kg, 3 Tage p.n. an cerebraler Haemor- rhagie	8.Monat, spontan, 7 h (89) p.n. an Aspirationspneu- monie
	38.Woche, spontan, 3,5 kg, (57) 10 min p.n. an Asphyxie
	termingerecht (10)
	sectio, adrenale und ce- (120) rebrale Haemorrhagien

Tabelle 10: Auswertung von 11 postnatal verstorbenen Kindern von Frauen mit chromaffinem Tumor. Die Angaben betreffen Zeitpunkt und Art der Entbindung, Geburtsgewicht und Todesursache (p.n.=postnatal); die Zahl in der Klammer entspricht der Literaturnummer.

Tumor in graviditate		
	diagnostiziert	nicht diagnostiziert
MUTTER GESTORBEN KIND UNENTBUNDEN n = 11 + bei Tumorresektion ++ 1 Tag nach Tumorresektion	-18.Woche ⁺ (38) - 4.Monat ⁺⁺ (70) - 6.Monat ⁺⁺ (14) leicht maceriert	-4.Monat (97) -24.Woche, Nabelschnur 3mal eng um den Hals gewickelt (99) -28.Woche, maceriert (7) -6.Monat (44) -6 1/2 Monat, sectio in mortua, leicht maceriert (94) -8.Monat, sectio in mortua, 2,2 kg, nicht reanimierbar (9) -termingerecht (103) -termingerecht (2)
TOTGEBURT AM TERMIN n = 4	∅	-spontan, 3 kg, maceriert (27) -spontan, maceriert (32) -sectio (16) -ohne Angaben (85)
TOTGEBURT BEI ÜBERTRAGUNG n = 1	∅	-Mens X, spontan (68)
TOTGEBURT IM 8.MONAT n = 6	∅	-2,4 kg, maceriert (26) -2,8 kg, leicht maceriert (29) -Hysterektomie (87) -spontan (118) -spontan (118) -sectio (122)

Tabelle 11, Teil 1: Auswertung der 68 Fälle mit intrauterinem Fruchttoed bei Frauen mit chromaffinem Tumor. Die Angaben betreffen Zeitpunkt und Art der Entbindung, Gewicht und Maceration des Feten; die Zahl in der Klammer entspricht der Literaturnummer.

Tumor in graviditate		
	diagnostiziert	nicht diagnostiziert
TOTGEBURT IM 7.MONAT n = 11	-spontan, 2,22 kg leicht maceriert, Nabelschnurthrombose (36) -induciert, 1 kg, maceriert, 4 Wochen nach Tumoresektion (120)	-induciert, 0,85 kg, stark maceriert (101) -induciert (3) -spontan (25) -spontan (39) -spontan, maceriert (61) -ohne Angaben (96) -ohne Angaben (102) -spontan, 2,2 kg, aufgrund eines Uterus-septums (75) -Hydrocephalus (26)
TOTGEBURT IM 6.MONAT n = 5	-spontan (47)	-spontan, 1,44 kg (117) -spontan, maceriert (67) -sectio (25) -1,6 kg, maceriert (?) (26)
ÜBRIGE TOT- GEBURTEN BIS 6.MONAT n = 14	-spontan, nach Tumoresektion 5.Monat (76)	-Abort, 5.Monat (87) -5mal Abort, 2.Trim. (20) bei negativ rh -Abort, 4.Monat (50) -Abort, 4.Monat (34) -2mal Abort, 1.Trim. (37) -2mal Abort, 1.Trim. (114) -1 Abort, 1.Trim. (T.W.)
THERAPEUTI- SCHE ABORTE n = 16	-6.Monat, simultane Tumoresektion, aufgrund schweren Nierenschadens (63)	-5.Monat, Retinopathia (9) -26.Woche, Verd.auf EPH-Gestose und retroplacent. Haemorrhagie (24) -3.Monat, Hypertension (77) -wegen Hypertension (4) -wegen Hypertension (48) -2.Monat, Hypertension (121) -7mal, Hypertension (89) u.stark verschlechtertem Allgemeinzustand -ohne Angabe (89) -ohne Angabe (120)

Tabelle 11, Teil 2: Auswertung der 68 Fälle mit intrauterinem Fruchttod bei Frauen mit chromaffinem Tumor. Die Angaben betreffen Zeitpunkt und Art der Entbindung, Gewicht und Maceration des Feten; die Zahl in der Klammer entspricht der Literaturnummer.

D. KASUISTIK

Eigene Beobachtung

Die Anamnese der Patientin T.W. war unauffällig bis zum 26. Lebensjahr, als plötzlich mehrmals wöchentlich anfallartige 5-10 Minuten dauernde Beschwerden mit Dyspnoe und Palpitationen auftraten.

Im 28. Lebensjahr häuften sich die Anfälle, sie klagte über sehr starke Kopfschmerzen mehrmals täglich und persistierendes Ohrensausen.

Im Alter von 28, 30 und 32 Jahren drei normale komplikationslose Entbindungen von gesunden Knaben (4,0 - 3,0 und 3,5 kg Geburtsgewicht).

Im Verlauf der vierten Schwangerschaft mit 36 Jahren leichte Besserung des Krankheitsbildes in den ersten Schwangerschaftsmonaten. Im letzten Trimenon kommt es jedoch zu Verstärkung und Häufung der Beschwerden mit Auftreten von Ödemen an den Beinen. Die Geburt eines 3,5 kg schweren männlichen Kindes verläuft komplikationslos. Postpartal treten Nierenbeschwerden auf, die Ödeme klingen nur langsam ab.

Im 37. Lebensjahr der Patientin erfolgt ein Spontanabort mit anschließender Abrasio. Erstmalige Messung des Blutdrucks ergeben Werte über 200 mmHg systolisch.

Das Krankheitsbild verschlimmert sich in den beiden nächsten Jahren zunehmend: das Bücken wirkt anfallsauslösend; kolikartige Schmerzen im Epigastrium mit gürtelförmiger Ausstrahlung in den Rücken treten auf.

Schwindelanfälle, Übelkeit, Schweißausbrüche, Kopfschmerzen, starke Dyspnoe und Palpitationen führen zur Bettlägrigkeit der 39-jährigen Patientin.

Der dringende Verdacht auf ein Phäochromocytom wird bestätigt durch folgende Befunde:

Blutdruck:	extrem labil mit gehäuften und kurzfristigen Schwankungen zwischen 300/140 und 90/70 mmHg
Blutzucker:	zwischen 200 und 260 mg%
Urin:	Glucosurie, jedoch kein Aceton
Blutbild:	Leucocytose 16 200 mit Linksverschiebung
PBJ:	3,6 %
VMA im 24-h-Urin:	Werte bis 70 mg/Tag
Catecholamine im Urin:	über 500 ug/24 h
EKG:	Sinusrhythmus 120/min, linksseitige Störung der Erregungsrückbildung
Etagnaortogramm:	8 x 5 cm großer Nebennierentumor links mit Gefäßneubildung, Tumorgefäßen und Gefäßverlagerung. Vergrößerte Nebenniere rechts ohne arteriographischen Hinweis auf Malignität

Unter der 2-wöchigen präoperativen Behandlung mit Dibenzylin (5 x 10 mg Phenoxybenzamin) Stabilisierung des Blutdrucks auf Werte um 150/100 mmHg systolisch und Anfallsfreiheit. Zusätzlich wird die Patientin digitalisiert (3 x 1/2 Tbl.Digoxin 0,25 mg) und sediert (3 x 1 Tbl.Prominal 0,03 g).

Bei der Operation wurde durch einen paravertebralen Winkelschnitt und Resektion der 12.Rippe ein mannsgroßer knolliger, gut abgekapselter histologisch benigner Tumor oberhalb des linken oberen Nierenpoles komplikationslos entfernt. Der sofort nach der Resektion des Tumors bis auf Werte von 90 und 80/60 mmHg absinkende Blutdruck wird in den ersten vier postoperativen Tagen mit Dauertropfinfusion von Noradrenalin (30 bis 50 Tropfen pro Minute) stabilisiert. Die Urinausscheidung ist dabei normal. Einige Tage nach der Operation normalisierte sich der Blutzuckerspiegel (Blutzuckertagesprofil: 122 - 158 - 108 mg%, Glucosetoleranztest: maximal 200 mg%). Der Blutdruck liegt im weiteren Verlauf zwischen 120/70 und 135/90 mmHg. VMA im 24-h-Urin mit 10,5 mg/24 h noch leicht erhöht.

Drei Jahre postoperativ sind die VMA und Metanephrine im 24-h-Urin mit 13,8 bzw. 7,3 mg/24 h noch erhöht. Der Blutdruck liegt bei 130 - 140 mmHg systolisch und 80 mmHg diastolisch.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Ausgewertet wurde eine eigene Beobachtung sowie die Berichte über 163 Schwangerschaften bei 120 Frauen mit einem Tumor des chromaffinen Gewebes. Das Durchschnittsalter der Patientinnen errechnete sich mit 28 Jahren. - In 24 Fällen wurde die Diagnose während oder unmittelbar nach der ersten Schwangerschaft gestellt; 76 Frauen waren Mehrgebärende. In der Mehrzahl der Fälle traten die ersten Symptome der gesteigerten Catecholaminproduktion in der zweiten Schwangerschaftshälfte auf. 56 % der Patientinnen hatten einen Dauerhochdruck, die übrigen mit 4 Ausnahmen paroxysmale Blutdruckkrisen. Auch die übrigen Symptome wie Proteinurie, Störung des Kohlenhydratstoffwechsels sowie Leukozytose entsprachen den Befunden bei nicht-graviden Frauen mit einem Tumor des chromaffinen Gewebes. - 5,8 % der Fälle hatten neben einem Phäochromocytom gleichzeitig auch eine Neurofibromatosis Recklinghausen.

Die häufigsten Fehldiagnosen waren die EPH-Gestose, die Nephropathie sowie der essentielle Hochdruck. Die Ergebnisse der Laboruntersuchungen zum Nachweis einer erhöhten Catecholaminsekretion werden durch eine bestehende Gravidität nicht beeinflusst und zeigen die gleiche Trefferquote wie bei nicht-schwangeren Frauen.

Die Tumoren des adrenosympathischen Systems waren in etwa 75 % einseitig, in etwa 10 % bilateral. Insgesamt fand sich etwa ein Fünftel aller Tumoren ektopisch, davon 3 % im Zuckerkandl'schen Organ. Als

maligne wurden 3,8 % der Nebennierenmarktumoren klassifiziert.

Die mütterliche Mortalität errechnete sich bei nicht diagnostizierter Erkrankung mit etwa 31 %. Das höchste Risiko besteht nach den vorliegenden Beobachtungen während der Entbindung sowie im Wochenbett. Wird dagegen die Diagnose eines Nebennierenmarktumors antepartem gestellt und eine entsprechende Therapie - Operation und/oder alpha-Rezeptorenblocker - konsequent durchgeführt, sinkt die Mortalität auf etwa 10 % ab.

Weder die Gestationsdauer noch die Wehentätigkeit und der Geburtsverlauf waren bei Frauen mit einem Tumor des chromaffinen Gewebes verändert.

Bei nicht erkannter Erkrankung der Mutter betrug die kindliche Mortalität etwa 50 %; wurde die Diagnose antepartem gestellt, überlebten etwa 62 % der Kinder. Die vorliegenden Daten sprechen dafür, daß die Ursache des häufigen intrauterinen Fruchttodes wahrscheinlich eine Placentainsuffizienz ist.

Auch in der Schwangerschaft, vor allem in dem ersten und zweiten Trimenon ist die unverzügliche operative Entfernung eines nachgewiesenen chromaffinen Tumors angezeigt. Nach einer entsprechenden Vorbehandlung mit alpha-Rezeptorenblocker ist das Risiko des operativen Eingriffs durch die Gravidität nicht nachweisbar erhöht. Nur im letzten Drittel der Gravidität ist es gerechtfertigt bis zur Lebensfähigkeit des Kindes mit der Tumorresektion zu warten, wenn unter einer konsequenten medikamentösen Behandlung das

Krankheitsbild beherrschbar ist, d.h. keine bedrohlichen Blutdruckspitzen auftreten und sich auch die übrigen Symptome, die Folge der gesteigerten Catecholaminsekretion sind, in erträglichen Grenzen halten.

Eine Indikation zur Interruptio ist ein Tumor des chromaffinen Gewebes nicht, da der Erfolg oder Mißerfolg der operativen und/oder medikamentösen Therapie durch die Gravidität nicht beeinflusst wird.

Literatur

- 1) ALTHABE, O., Jr., R. L. SCHWARCZ, Jr., N. L. SALA, L. FISCH: Effect of phentolamine methanesulfonate upon uterine contractility induced by 1-norepinephrine pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 101 (1968), 1083
- 2) BARDEN, T. P., and R. W. STANDER: Myometrial and cardiovascular effects of an adrenergic blocking drug in human pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 101 (1968), 91
- 3) BARTELS, E. C., and J. W. KINGSLEY: Diagnostic approach to pheochromocytoma: Report of case. Lahey Clin. Bull. 6 (1948), 7
- 4) BARTELS, E. C., and R. B. CATTELL: Pheochromocytoma: Its diagnosis and treatment. Ann. Surg. 131 (1950), 903
- 5) BARZEL, U. S., Z. BAR-ILAN, G. RUMNEY, Y. LAZEBNIK, B. ECKERLING and A. DE VRIES: Pheochromocytoma and pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 89 (1964), 519
- 6) BEKAERT, S., F. BARBIER, W. VAN GERMEERSCH and M. THIERY: Une association rare: Pheochromocytome et grossesse. Acta clin. belg. 21 (1966), 125
- 7) BENNETT, M., and G. MATHER: Pheochromocytoma in pregnancy. Lancet 1 (1959), 811
- 8) BLAIR, R. G.: Pheochromocytoma and pregnancy. Report of a case and review of 51 cases. J. Obstet. Gynaec. Brit. Commonw. 70 (1963), 110

- 9) BORSO, N., A. BONOMO: Feochromocitoma e gravidanza
Riv. ostet. e Ginec. 20 (1965), 604
- 10) BOWEN, G. L., D. J. GRANDIN, E. E. JULIEN and S. KRECH: Pheochromocytoma complicating pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynaec. 59 (1950), 378
- 11) BRANN, W. C., W. G. PURYEAR and R. R. LANDES: Pheochromocytoma in pregnancy.
J. Urol. (Baltimore) 76 (1956), 323
- 12) BRENNER, W. E., S. S. C. YEN, J. R. DINGFELDER and A. H. ANTON: Pheochromocytoma: Serial studies during pregnancy
Amer. J. Obstet. Gynec. 113/6 (1972), 779-788
- 13) BREUER, H.: Metabolism of the natural estrogens. Vitamins and Hormons (New York) 20 (1962), 285
- 14) BROWN, R. B. and M. BOROWSKY: Further observations on intestinal lesions associated with pheochromocytomas. A case of malignant pheochromocytoma in pregnancy.
Ann. Surg. 151 (1960), 683
- 15) BRUNDIN, J. and L. ENGSTROEM: Urinary excretion of free catechol amines during spontaneous and oxytocin-induced labor.
Obst. & Gynecol. 17 (1961), 1.
- 16) BSTEH, P.: Tödlicher Schock intra partum.
Zbl. Gynäk. 82 (1960), 343
- 17) BURGESS, A. M., G. W. WATERMANN and F. B. CUTTS: Adrenal sympathetic syndrome with unusual variations in cardiac rhythm: report of a case.
Arch. Int. Med. 58 (1936), 433

- 18) CALKINS, E. and J.E. HOWARD: Bilateral familial pheochromocytoma with paroxysmal hypertension. Successful surgical removal of tumors in 2 cases with discussion of certain diagnostic procedures and physiological considerations.
J.clin.Endocr. 7 (1947), 475
- 19) CALVY, G.L., M. RESNIK, O.R. KNAB and J.F. RICHARDSON: Hypertension, pregnancy and pheochromocytoma.
J.Amer.med.Ass. 171 (1959), 151
- 20) CANNON, J.F.: Pregnancy and pheochromocytoma.
Obstet.Gynaec. 11 (1958), 43
- 21) CHAPMAN, R.C., V. KEMP and I. TALIAFERRO: Pheochromocytoma associated with multiple neurofibromatosis and intracranial hemangioma.
Amer.J.Med. 26 (1959), 883
- 22) CIBILIS, L.A., S.V. POSE, F.P. ZUSPAN: Effect of 1-nor-epinephrine infusion on uterine contractility and cardiovascular system.
Amer.J.Obstet & Gynec. 84 (1962), 307
- 23) CLEVELAND, B.R., J. LAWHON and P.J. CUNNINGHAM: Pheochromocytoma simulating toxemia of pregnancy.
Tex.Med. 69/9 (1973), 70-73
- 24) CODEN, J.: Pheochromocytoma in pregnancy.
Proc.Roy.Soc.Med. 65/10 (1972), 863
- 25) COLE, L.: The early diagnosis of pheochromocytoma.
Brit.Heart J. 12 (1950), 232
- 26) CROWTHER, K.V.: Two cases of pheochromocytoma.
Brit.Med.J. 1 (1951), 445

- 27) DAVIES, J.N.P., C.R.SHORT: Pheochromocytoma in a pregnant african woman.
J.Obstet.Gynec. Brit.EMP. 62 (1955), 203
- 28) DEAN, R.E.: Pheochromocytoma and pregnancy.
Obstet.Gynec. 11 (1958), 35
- 29) DIGONNET, L., J.THOYER-ROZAT and B.DUPERRAT: Choc obstétrical mortel et parangangliome hypertensif de la surrénale.
Gynécologie et Obst. 46 (1947), 45
- 30) EGDAHL, R.H., A.V.CHOBANIAN: Acute pheochromocytoma.
Surg.Clin.N.Amer. 46 (1966), 645
- 31) EL MINAWI, M.F., E.PAULINO, M.CUESTO et al.: Pheochromocytoma masquerading as preeclamptic toxemia.
Amer.J.Obstet.Gynec. 109 (1971), 389-395
- 32) ERFURTH, M.: Ein Beitrag zum Phaeochromozytom in der Schwangerschaft.
Zbl.Gynäk. 82 (1960), 939
- 33) ESKES, T., L.STOLTE, H.D.MOED, C.VOGELSANG: Epinephrine derivatives and the activity of the human uterus.
Amer.J.Obstet. & Gynec. 92 (1965), 871
- 34) FORSSELL, J. and P.MALM: Recurrent pheochromocytoma.
Acta med.scand. 163 (1959), 55
- 35) FOURNIER, A., LAVAUERS et TORRESANI: A propos de trois phéochromocytomes (Accidents de valeur diagnostique, association avec une maladie de Cushing).
J.de Radiol. 39 (1958), 775
- 36) FOX, L.P., J.GRANDI, A.H.JOHNSON, W.G.WATROUS, M.J. JOHNSON: Pheochromocytoma associated with pregnancy.
Amer.J.Obstet. & Gynec. 104 (1969), 288

- 37) FRIEDBERG, R.: Pheochromocytoma and adrenocortical function.
Danish Med. Bull. 3 (1956), 213
- 38) GEISLER, H.E. and F.P. LLOYD: Pregnancy complicated by invasive pheochromocytoma and neurofibromatosis. - Report of a case.
Obstet. Gynaec. (New York) 21 (1963), 614
- 39) GEMMELL, A.: Pheochromocytoma and the obstetrician.
J. Obstet. & Gynaec. Brit. Emp. 62 (1955), 195
- 40) GERWIG, W.J., Jr. and S.F. SEELEY: Pheochromocytoma.
Southern med. J. 46 (1953), 355
- 41) GIORNELLI, C., A. FANELLI, E.F. SANTILLI: Un caso di feocromocitoma in gravidanza.
Arch. obstet. e ginec. 70 (1965), 307
- 42) GÖSSLER, A.: Todesursache im Wochenbett: Phäochromozytom.
Zbl. Gynäk. 75 (1953), 1418
- 43) GOLDFIEN, A.: Treatment of Pheochromocytoma.
Mod. Treat. 3 (1966), 1360
- 44) GOLDMAN, L.: Surgical Meeting in San Francisco - Clinico-pathological Conference -.
Lancet II (1951), 984
- 45) GOODALL Mc C. and A.W. DIDDLE: Epinephrine and norepinephrine in pregnancy. A comparative study of the adrenal gland and catechol output in different species of animals and man.
Amer. J. Obstet. Gynec. 111/7 (1971), 896-904

- 46) GRUNSTEIN, I. and W.E.FINKELSTEIN: Pregnancy complicated by bilateral pheochromocytoma with fatal outcome. Simultaneous occurrence in siblings.
Amer.J.Obstet.Gynaec. 83 (1962), 508
- 47) HARDY, J.D., J.L.McPHAIL and W.B.GALLAGHER: Pheochromocytoma: Shock following resection.
J.Amer.Med.Ass. 179 (1962), 107
- 48) HATCH, F.N., V.RICHARDS and R.SPIEGL: Adrenal medullary tumor.
Amer.J.Med. 6 (1949), 633
- 49) HAVERS, L. und J.M.BAYER: Medikamentöse Hemmung der Katecholaminsynthese beim Phaeochromocytom, aus "Anaesthesie bei Eingriffen an endokrinen Organen und bei Herzrhythmusstörungen", herausgegeben von K.Hutschenreuter und H.Zindler, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1972
- 50) HEDINGER, E.: Struma medullaris cystica suprarenalis.
Frankf.Zschr.Path. 7 (1914), 112
- 51) HEDLY, I. and H.LUBLIN: Phaeochromocytom simulierende "graviditets nefropati".
Nord.Med. 46 (1951), 1408
- 52) HELPS, E.P.W., K.C.ROBINSON and E.J.ROSS: Phentolamine in the diagnosis and management of pheochromocytoma.
Lancet II (1955), 267
- 53) HILLESTAD, L. and E.BRODWALL: Pheochromocytoma. A review of clinical findings in ten cases.
Acta Med.Scand. 187/4 (1970), 313-316
- 54) HINDEMITH, H. und M.ROHDE: Erkennung und Behandlung des Phaeochromocytoms.
Munch.med.Wschr. 27 (1950), 28

- 55) HOCHULI, E. et al.: Adrenalin- und Noradrenalinbestimmungen im Blutplasma in der Schwangerschaft, unter der Geburt und bei Schwangerschaftstoxikose. *Experientia* 12 (1956), 356
- 56) HOERNER et FOURNIER: Toxémie gravidique hypertensive avec rétinite albuminurique progressive, interruption de la grossesse au 7^e mois, mort avec symptômes de choc obstétrical; paragangliome de la surrenale gauche. *Bull.soc.Obst.et Gynec.de Paris* 26 (1937), 687
- 57) HOOGEVEEN, A.J.A.: Een Phaeochromocytom in de zwangerschap. *Ned.T.Geneesk* 92 (1948), 1681
- 58) HOSSLI, G., H.SCHAER, P.FREY und W.H.ZIEGLER: Anaesthesieprobleme bei Phaeochromocytom-Operationen aus "Anaesthesie bei Eingriffen an endokrinen Organen und bei Herzrhythmusstörungen", herausgegeben von K.Hutschenreuter und H.Zindler, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1972
- 59) HRUŠKA, V.: Phaeochromocytom in der Gravidität. *Zbl.Gynäk.* 36 (1961), 1453
- 60) HUMBLE, R.M.: Phaeochromocytoma, neurofibromatosis and pregnancy. *Anaesthesia* 22 (1967), 296
- 61) HUNT, A.B. and W.M.McCONAHEY: Pregnancy associated with diseases of the adrenal glands. *Amer.J.Obstet.and Gynaec.* 66 (1953), 970
- 62) ISRAEL, S.L., P.E.STROUP, H.T.SELIGSON and D.SELIGSON: Epinephrine and norepinephrine in pregnancy and labor. *Obstr. and Gynecol.* 14 (1959), 1

- 63) JAFFE, R.B., T.S.HARRISON and J.C.CERNY: Localization of metastatic pheochromocytoma in pregnancy by caval catheterization. Including urinary catecholamine values in uncomplicated pregnancies.
Amer.J.Obstet.and Gynaec. 104 (1969), 939
- 64) KAISER, I.H.: The effect of epinephrine and norepinephrine on the contractions of the human uterus in labor.
Surg.Gynec.and Obstet. 90 (1950), 649
- 65) KALK, H.: Paroxysmale Hypertension. Blutdruckkrisen und Tumor des Nebennierenmarkes.
Klin.Wschr. 13 (1934), 613
- 66) KARL, H.J. und L.RAITH: Nebennieren. Aus "Pathophysiologische Grundlagen der Chirurgie", herausgegeben von Th.O.Lindenschmidt, G.Thieme Verlag, Stuttgart 1975
- 67) KAWASHIMA, K.: Über einen Fall von multiplen Hautfibromen mit Nebennierengeschwulst.
Virchows Arch.path.Anat. 203 (1911), 66
- 68) KEIR, F.E.: Removal of pheochromocytoma during pregnancy.
I.int.Coll.Surg. 24 (1955), 316
- 69) KELLY, H.M., M.C.PIPER, R.M.WILDER and W.WALTERS: Case of paroxysmal hypertension with paraganglioma of the right suprarenal gland.
Proc.Staff.Meet., Mayo Clin. 11 (1936), 65
- 70) KELSALL, A.R. and E.J.ROSS: Bilateral pheochromocytoma in two sisters.
Lancet II (1955), 273
- 71) KLEIN, H.: Phaeochromozytom und Schwangerschaft mit Bericht über ein Phaeochromozytom des Zuckermandl'schen Organs bei einer Zweitgebärenden.
Münch.Med.Wschr. 111 (1969), 977

- 72) KÖRNER, M. und J. NEUHAUS: Klinische Erfahrungen bei Eingriffen an 34 Patienten mit Phaeochromocytom aus "Anästhesie bei Eingriffen an endokrinen Organen und bei Herzrhythmusstörungen", herausgegeben von K. Hutschenreuter und H. Zindler, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1972
- 73) LANCE, E.M., W.R. CATE, Jr., G.W. LIDDLE and H.W. SCOTT, Jr.: Clinical experiences with pheochromocytoma. Surg. Gynec. Obstet. 106 (1958), 25
- 74) LANG, E.K. et al.: The diagnosis of suprarenal mass lesions by retroperitoneal gas studies and arteriography. Amer. J. Roentgenology, Radium Therapy and Nuclear Med. 98/I (1966), 215
- 75) La SELVE, A., M. BON, P. ROYET et G. DESSERTINE: A propos d'un cas de pheochromocytome diagnostiqué dans le post-partum. Bull. Fed. Soc. Gynec. obstét. Franç. 16 (1964), 159
- 76) LAWEE, D.: Pheochromocytoma associated with pregnancy. Canad. Med. Ass. J. 103 (1970), 1185
- 77) LEATHER, H.M., D.B. SHAW, J.E. CATES and R.M. WALKER: Six cases of pheochromocytoma with unusual clinical manifestations. Brit. med. J. I (1962), 1373
- 78) MALONEY, J.M.: Pheochromocytoma in pregnancy. Cesarean section and adrenalectomy. New Engl. J. Med. 253 (1955), 242
- 79) MARTINS, S.M.: Diskussionsbeitrag. Amer. Obstet. Gynaec. 104 (1969), 294

- 80) MASON, R.E.: Negative benzodioxane tests in pheochromocytoma.
Amer.J.Med. 11 (1951), 524
- 81) MILLAR, P.H. and C.E. NORTH CUTT: Pregnancy complicated by pheochromocytoma.
Southern Med.J. 58 (1965), 867
- 82) NAVA, G., G. ONOFRI: Considerazioni anatomo-cliniche su di un caso di feocromocitoma con quadro di ipertensione arteriosa maligna guarito con exeresi chirurgica.
Minerva Medica 1957; 2220
- 83) OBERLING, Ch. et G. JUNG: Paragangliome de la surrenale avec hypertension artérielle á propos du choc obstétrical.
Bull.Soc.Obstet.Gynec. de Paris 16 (1927), 279
- 84) OYAMA, T.: Anesthetic management of endocrine disease.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1973
- 85) PALMER, R.S. and B. CASTLEMAN: Paraganglioma (chromaffinoma, pheochromocytoma) of the adrenal gland simulating malignant hypertension: Report of a case.
New England J.Med. 219 (1938), 793
- 86) PEELEN, J.W. and A. De GROAT: Pheochromocytoma complicated by pregnancy.
Amer.J.Obstet.and Gynaec. 69 (1955), 1054
- 87) PESTELEK, B., M. KAPOR: Pheochromocytoma and abruptio placentae.
Case report. Amer.J.Obstet.Gynaec. 85 (1963), 538
- 88) PICKLES, B.G.: Pheochromocytoma complicating pregnancy.
J.Obstet.Gynaec.Brit.Empire 65 (1958), 1010

- 89) POLOZHENTSEV, S.D. and E.I. TIURIN: Phaeochromocytom und Schwangerschaft.
Akush.ginek.Moskau 12/IV, 1965
- 90) POSE, S.V., L.A. CIBILS, F.P. ZUSPAN: Effect of 1-epi-nephrine infusion on uterine contractility and cardiovascular system.
Amer.J.Obstet.and Gynec. 84 (1962), 297
- 91) PRATT, W.A.: Chromaffin cell tumor simulating malignant hypertension.
J.Clin.Endocrin. 11 (1951), 630
- 92) RANNELS, H.W.: Pheochromocytoma and Pregnancy.
Obstet.Gynaec. 7 (1956), 335
- 93) RITZEL, G., H. STAUB und W.A. HUNZINGER: Adrenalin sub partu. Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin in verschiedenen Geburtsphasen.
Dtsch.med.Wschr. 82/12 (1957), 409-410
- 94) ROLAND, C.B.: Pheochromocytoma in pregnancy. Report of a fatal reaction to phentolamine (Regitine) methanesulfonate.
J.Amer.med.Ass. 171 (1959), 1806
- 95) ROLLY, C.: Un cas de grossesse avec phéochromocytome: problèmes d'anesthésie et de réanimation.
Acta anaesth.belg. 16 (1965), 26
- 96) ROTH, G.M., N.C. HIGHTOWER, Jr., N.W. BARKER and J.T. PRIESTLEY: Familial pheochromocytoma. Report on three siblings with bilateral tumors.
Arch.Surg. 100
- 97) ROTHERMICH, N.O.: An unusual case of pheochromocytoma with fatal outcome.
Ann.Int.Med. 36 (1952), 157

- 98) SACK, H. und J.F.KOLL: Das Phäochromocytom.
Ergeb.inn.Med.Kinderheilkunde 19 (1963), 446
- 99) SATALOVA, L.I. und A.B.SECHTER: Phäochromocytom der
Nebenniere mit letalem Ausgang bei Gravidität.
Akus.i.Ginec.Moskau 37 (1961), 105
- 100) SAYER, W.J., M.MOSER AND T.W.MATTINGLY: Pheochromocytoma
and the abnormal electrocardiogram.
Amer.Heart J. 42 (1954), 48
- 101) SCHEELE, V. und H.KYANIK: Phäochromocytom und Schwanger-
schaft.
Geburtsh.u.Frauenheilk. 19 (1959), 515
- 102) SCHMID, E. und J.KRAUTHEIM: Diagnostische Suchmethoden
bei hormonal aktiven Sympathikustumoren.
Med.Welt 20 (N.F.) (1969), 859-871
- 103) SCHMIDT, H.H.: Über Phäochromocytom.
Dtsch.Gesundheitswesen 6 (1951), 162
- 104) SHELL, F.M. and M.NEWTON: Pheochromocytoma diagnosed
at cesarean section for labor obstructed by pelvic
neurofibroma.
Amer.J.Obstet.and Gynaec. 78 (1959), 434
- 105) SILVESTRINI, F., M.GENESI, E.SACHSEL, F.COSTA: Su due
casi di feocromocitoma in sede extrasurrenale.Folia
endocrinologica (Roma) 10 (1957), 71
- 106) SMITH, A.M.: Pheochromocytoma and pregnancy
J.Obstet.Gynaec.Brit.80/9 (1973), 848-851
- 107) SPATT, S.D. and D.M.GRAYZEL: Pheochromocytoma of the
adrenal medulla. A clinicopathological study of five
cases.
Amer.J.Med. 39 (1948), 216

- 108) SPRAGUE,A.D., T.J.THELIN and P.V.DILTS,Jr.: Pheochromocytoma associated with pregnancy.
Dept.Obstet.Gynecol. 39 (1972), 887
- 109) STONE,M.L., S.J.PILIERO, H.HAMMER and A.PORTNOY: Epinephrine and norepinephrine in pregnancy.
Obstet.and Gynec. 16/6 (1960), 674-678
- 110) STROUP,P.E.: The influence of epinephrine on uterine contractility.
Amer.J.Obstet.and Gynec. 84 (1962), 595
- 111) STUTZ,I.L., S.A.ROSENBERG, H.M.COHEN, R.CHAMOVITZ and I.BOGARAD: Pheochromocytoma and pregnancy.
Ann.Int.Med. 47 (1957), 801
- 112) SWART,B.: Die röntgenologische Diagnose des Phäochromocytoms.
Aktuelle Diagnostik 49 (1964), 2335
- 113) SZINNYAI,M., Z.KAPLAR und E.SZALAY: Phäochromozytom und Schwangerschaft.
Gynaecologia 147 (1959), 172
- 114) TENENBAUM,J.L.:
J.Urol.(Baltimore) 49 (1943), 773
- 115) THIERY,M., R.M.I.DEROM, H.E. VAN KETS, A.F. DE SCHAEPRYVER, P.J.BERNARD, S.A.L.BEKAERT, C.M.J.HOOFT, F.DEROM, G.ROLLY and H.J.L.ROELS: Pheochromocytoma in pregnancy.
Ann.J.Obstet.Gynaec. 97 (1967), 21
- 116) VAGLIO,N., M.PEZZANI: Feocromocitoma in gravidanza.
Arch.Obstet. e ginec. 64 (1959), 337

- 117) VAN HALL, D.E.V.: Feochromocytoom en zwangerschap.
Nederl.Tijdschrift voor geneesk. 109 (1965), 2235
- 118) WAHL, P., R.STOPPA et G.BIANCHI: Phéochromocytome et grossesse.
Gyn.Obst. 63 (1964), 249
- 119) WANSBROUGH, H., H.NAKANISHI and K.WOOD: The effect of adrenergic receptor blocking drugs on the human uterus.
J.Obstet.Gynaec.Brit.Comm. 75 (1968), 189-198
- 120) WALKER, R.M.: Pheochromocytoma in relation to pregnancy.
Brit.J.Surg. 51 (1964), 590
- 121) WALLACE, L. and J.McCRARY: Phaeochromocytoma masquerading as preeclampsia.
J.Amer.med.Ass. 157 (1955), 1404
- 122) WEINTRAUB, M.I., E.J.MANNING and W.R.KINKEL: Neurological complications in pheochromocytoma of pregnancy. Report of a case and review of the literature.
Amer.J.Obstet.Gynec. 107/3 (1970), 423-428
- 123) WENZ, W. und E.ROTH: Angiographische Diagnostik des Phaeochromocytoms.
Med.Welt 21/38 (1970), 1653
- 124) WULSIN, J.H.: Pheochromocytoma in the mesosigmoid following term delivery.
J.Amer.med.Ass. 190 (1964), 154
- 125) ZUSPAN, F.P., G.H.NELSON, R.P.AHLQUIST: Epinephrine infusions in normal and toxemic pregnancy.
Amer.J.Obstet.and Gynec. 90 (1964), 88

G. LEBENSLAUF

Am 24. September 1945 wurde ich, Sybille Katharina Sneum, geb. Elbrechtz in Hakone-machi -Japan- als Tochter des Kaufmanns Hans W. Elbrechtz und seiner Ehefrau Nina, geb. Vishnevsky, adopt. Buchloh geboren.

1951 - 1956 besuchte ich die Grundschule und anschliessend in Stockholm, Schweden das Gymnasium. Nach der mittleren Reifeprüfung an der Deutschen Schule Stockholm im Juni 1962 folgten von 1962 bis 1970 Aufenthalte mit Sprachstudien in Frankreich, Dänemark und in der Schweiz. Im Juni 1971 legte ich auf dem zweiten Bildungsweg in Lund, Schweden die Reifeprüfung ab.

Zum Wintersemester 1971/72 erhielt ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München die Zulassung für das Medizinstudium. Dort bestand ich im Sommersemester 1972 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Sommersemester 1973 die Ärztliche Vorprüfung.

Den klinischen Teil des Studiums nach der Approbationsordnung für Ärzte vom 28. Oktober 1970 setzte ich ebenfalls an der Ludwig-Maximilians-Universität fort und absolvierte am 25. Oktober 1977 die ärztliche Prüfung.

